

Aus dem Institut für Radiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Kontrastmittelfreie Magnetresonanzangiographie in der  
Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit:  
Ein intra-individueller Vergleich mit der  
kontrastmittelverstärkten MRA

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Martin Gielen  
aus Aachen

Datum der Promotion: 27.02.2015



# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Abstrakt .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Einleitung und Fragestellung .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Grundlagen.....</b>	<b>11</b>
<b>3.1. Periphere arterielle Verschlusskrankheit.....</b>	<b>11</b>
3.1.1. Epidemiologie, Ätiologie und Klinik .....	11
3.1.2. Bildgebende Diagnostik.....	16
<b>3.2. Magnetresonanzangiographie .....</b>	<b>19</b>
3.2.1. Gadolinium und Nephrogene Systemische Fibrose .....	22
3.2.2. Kontrastmittelfreie MRA .....	24
3.2.3. Hochfeld-MR-Bildgebung .....	27
<b>4. Material und Methoden .....</b>	<b>29</b>
<b>4.1. Studienpopulation .....</b>	<b>29</b>
<b>4.2. Ein- und Ausschlusskriterien.....</b>	<b>31</b>
<b>4.3. Magnetresonanzangiographie .....</b>	<b>32</b>
4.3.1. MR-Hardware .....	33
4.3.2. Kontrastmittelfreie MRA .....	33
4.3.3. Kontrastmittelverstärkte MRA.....	36
<b>4.4. Digitale Subtraktionsangiographie.....</b>	<b>38</b>
<b>4.5. Bildevaluation und –analyse .....</b>	<b>39</b>
<b>4.6. Statistische Analyse .....</b>	<b>41</b>
<b>5. Ergebnisse.....</b>	<b>43</b>
<b>5.1. Bildqualität.....</b>	<b>48</b>
<b>5.2. Diagnostische Genauigkeit .....</b>	<b>54</b>
<b>6. Diskussion .....</b>	<b>59</b>
<b>6.1. Limitationen .....</b>	<b>69</b>
<b>6.2. Schlussfolgerung und Ausblick .....</b>	<b>71</b>
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>75</b>
<b>8. Anhang.....</b>	<b>87</b>
<b>8.1. Glossar und Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>87</b>
<b>8.2. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>90</b>
<b>8.3. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>91</b>

<b>9. Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>93</b>
<b>10. Publikationsliste.....</b>	<b>95</b>
<b>11. Lebenslauf .....</b>	<b>97</b>
<b>12. Danksagung.....</b>	<b>99</b>

# 1. Abstrakt

**Einleitung:** Das Auftreten der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion als Folge der Applikation gadoliniumhaltiger Kontrastmittel hat in den letzten Jahren die Entwicklung kontrastmittelfreier Magnetresonanzangiographie (non-contrast-enhanced, NC-MRA)-Techniken vorangetrieben. Ziel der vorliegenden Studie ist ein Inter-Methodenvergleich mit Beurteilung der diagnostischen Aussagekraft einer neuen kontrastmittelfreien MRA-Impulssequenz (QISS, Quiescent-Intervall Single-Shot MRA) bei 3 Tesla zur bildgebenden Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) im Vergleich zur etablierten kontrastmittelverstärkten (contrast-enhanced, CE-) MRA unter Verwendung der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) als Referenzstandard.

**Methodik:** In dieser prospektiven Studie wurden die Becken-Bein-Gefäße von 32 Patienten mit gesicherter pAVK mittels QISS-MRA, CE-MRA (Bolus-Chase-MRA sowie zeitaufgelöste TWIST-MRA-Sequenz für die Unterschenkelregion) sowie DSA untersucht. Die Beurteilung der MRA-Bilddaten erfolgte von zwei unabhängigen und verblindeten Untersuchern hinsichtlich der subjektiven Bildqualität auf einer Vier-Stufen-Skala (sehr gut, gut, ausreichend und nicht-diagnostisch) sowie hinsichtlich des Stenosegrades für insgesamt 33 Gefäßsegmente pro Patient. Die diagnostische Aussagekraft (Sensitivität, Spezifität, Diagnostische Genauigkeit) der MRA-Sequenzen hinsichtlich der Detektion signifikanter arterieller Stenosen ( $\geq 50\%$  Lumeneinengung) wurde im Vergleich zur DSA als Referenzstandard berechnet. Bei abweichender Beurteilung hinsichtlich des Vorliegens einer Gefäßstenose in der MRA wurde eine Übereinkunft in einem Konsensusverfahren getroffen. Segmente mit Stents (n=29) wurden von der statistischen Analyse von Bildqualität und diagnostischer Aussagekraft ausgenommen.

**Ergebnisse:** Insgesamt konnten bei 32 Patienten 1027 Segmente hinsichtlich der Bildqualität und 922 Segmente hinsichtlich des Stenosegrades beurteilt werden. Untersucher 1 und 2 beurteilten die Bildqualität der QISS-MRA als ausreichend diagnostisch bei 96,8% und 98% der Segmente versus 99,3% und 98,4% der

Segmente bezogen auf die CE-MRA. Bei der QISS-MRA lag bei 15 Patienten (46,9%) mindestens ein Gefäßsegment mit nicht-diagnostischer Bildqualität vor, während dies bei der CE-MRA nur bei fünf Patienten (15,6%) der Fall war. 133 (14,4%) der 922 Segmente, die anhand der Referenzmethode DSA beurteilt wurden, wiesen eine signifikante Stenose auf. Damit ergab sich für die Berechnung der diagnostischen Aussagekraft der QISS-MRA eine Sensitivität von 83,5% (95% KI: 75,4% - 89,3%) ( $p=0,80$ ), eine Spezifität von 93,9% (95% KI: 91,0% - 95,9%) ( $p=0,25$ ) und eine diagnostische Genauigkeit von 92,4% (95% KI: 89,5% - 94,6%) ( $p=0,35$ ).

**Schlussfolgerung:** Die kontrastmittelfreie QISS-MRA stellt aktuell eine sehr vielversprechende Alternative im Bereich der MR-Angiographie dar und liefert bei 3 Tesla eine ausreichend diagnostische Aussagekraft für den Einsatz in der bildgebenden pAVK-Diagnostik. Im Vergleich zur CE-MRA ist jedoch bei der kontrastmittelfreien QISS-MRA mit einer größeren Anzahl an nicht-diagnostischen Gefäßsegmenten zu rechnen und daher eine weitere Verbesserung dieser Sequenztechnik notwendig.

**Introduction:** The occurrence of nephrogenic systemic fibrosis (NSF) in patients with renal impairment as a result of the application of gadolinium-based contrast agents has advanced the development of non-contrast enhanced magnetic resonance angiography (NC-MRA) techniques in recent years. The aim of the present study is to evaluate the diagnostic performance of a new NC-MRA pulse sequence (QISS, Quiescent-interval single-shot MRA) at 3 Tesla for the diagnosis of peripheral arterial occlusive disease (PAOD) in comparison to the established contrast-enhanced (CE)-MRA using digital subtraction angiography (DSA) as the standard of reference.

**Materials and Methods:** In this prospective study, the lower-extremity vessels of 32 symptomatic PAOD patients were examined by means of QISS-MRA and CE-MRA (bolus-chase MRA and time-resolved TWIST-MRA sequence for the calf vessels) as well as DSA. Two independent readers assessed the MRA imaging data sets with respect to subjective image quality on a four point scale (excellent, good, fair and nondiagnostic) as well as with respect to the degree of stenosis for a total of 33 vessel

segments per patient. Diagnostic performance of MRA sequences regarding the detection of significant stenosis ( $\geq 50\%$  vessel narrowing) was calculated in comparison to DSA as the standard of reference. In case of divergent assessments concerning the presence of a significant stenosis at MRA, an agreement was reached between reviewers by consensus reading. Segments with stents ( $n = 29$ ) were excluded from the statistical analysis.

**Results:** In 32 patients, a total of 1027 segments could be assessed in terms of image quality and 922 segments in terms of the degree of stenosis, respectively. Reader 1 and 2 assessed image quality of QISS-MRA as diagnostic in 96.8% and 98% of the segments and of CE-MRA in 99.3% and 98.4% of the segments, respectively. In QISS-MRA, 15 patients (46.9%) showed at least one vessel segment with non-diagnostic image quality, whereas in CE-MRA this was the case in five patients (15.6%). Of 922 segments that were assessed with DSA, 133 (14.4%) showed a significant stenosis. The calculation of diagnostic performance of QISS-MRA yielded a sensitivity of 83.5% (95% CI: 75.4% - 89.3%) ( $p = 0.80$ ), a specificity of 93.9% (95% CI: 91.0% - 95.9%) ( $p = 0.25$ ) and a diagnostic accuracy of 92.4% (95% CI: 89.5% - 94.6%) ( $p = 0.35$ ).

**Conclusion:** The contrast-free QISS-MRA currently represents a very promising alternative in the field of MR angiography and provides at 3 Tesla a sufficient diagnostic performance for use in the clinical imaging of PAOD. However, since the image quality compared to CE-MRA was evaluated non-diagnostic in a larger number of vessel segments, future technical development of the QISS sequence is required.





## 2. Einleitung und Fragestellung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist eine häufige Erkrankung in Industrienationen, zu deren bildgebender Diagnostik sich in den letzten Jahren die kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie (CE-MRA: *Contrast-enhanced MRA*) der Becken-Bein-Gefäße etabliert hat. Bei pAVK-Patienten, die zusätzlich an einer Niereninsuffizienz (NI) leiden, ist die Kontrastmittelgabe jedoch nicht uneingeschränkt möglich, da hier ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) besteht. Bei der geschätzten Prävalenz einer begleitenden NI unter pAVK-Patienten von bis zu 35-40%, ist gerade für diese Risikogruppe die Entwicklung alternativer Nativ-MRA-Verfahren von hoher klinischer Relevanz.<sup>1-4</sup> Mit diesem Ziel wurde in jüngster Zeit die Quiescent-Intervall Single-Shot (QISS)-MRA als schnelles und einfaches Verfahren zur kontrastmittelfreien Darstellung der peripheren Arterien entwickelt. Die QISS-MRA wies in ersten Studien im Vergleich zur CE-MRA als Referenzstandard bei 1,5 Tesla eine hohe Robustheit durch gleichbleibend gute diagnostische Bildqualität auf.<sup>5-8</sup> Erste Daten zur diagnostischen Aussagekraft und Bildqualität der QISS-MRA im Vergleich zur CE-MRA bei 3 Tesla wurden von unserer Arbeitsgruppe im Rahmen einer Pilotstudie mit 15 Patienten veröffentlicht, wobei jedoch noch keine ausreichenden Daten zum Vergleich mit dem Goldstandard der intraarteriellen digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) vorlagen.<sup>9</sup> Auch im Rahmen anderer aktueller Studien wurde die diagnostische Genauigkeit der QISS-MRA bislang überwiegend im Vergleich zu der CE-MRA als Referenzstandard beurteilt,<sup>5-7,10</sup> während ein Vergleich der QISS-MRA zum Goldstandard der Katheterangiographie nur anhand sehr kleiner Gruppen von weniger als 10 Patienten durchgeführt werden konnte.<sup>5,8,11</sup> In der vorliegenden Studie soll daher die diagnostische Leistungsfähigkeit dieses neuen kontrastmittelfreien MRA-Verfahrens (NC-MRA: *Non-contrast-enhanced MRA*) bei 3 Tesla anhand einer größeren Fallzahl von 32 pAVK-Patienten beurteilt werden.



## 3. Grundlagen

### 3.1. Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Unter der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) versteht man die chronisch stenosierende Gefäßerkrankung körperstammferner Arterien. Im weitaus überwiegenden Fall sind dabei die Arterien der unteren Extremitäten betroffen, während Stenosen der oberen Extremitätengefäße eine untergeordnete Rolle spielen.<sup>12</sup>

#### 3.1.1. Epidemiologie, Ätiologie und Klinik

Die Angaben zur Prävalenz der pAVK variieren in Abhängigkeit der jeweils angewandten diagnostischen Methodik. Grundsätzlich zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit vom Lebensalter.<sup>13</sup> Mit einer Prävalenz bei 45- bis 49-jährigen von bereits 3% und bei über 70-jährigen von bis zu 20%, handelt sich bei der pAVK um eine der häufigsten Krankheiten der älteren Bevölkerung westlicher Industriestaaten.<sup>14</sup> Insgesamt leiden allein in den USA schätzungsweise acht Millionen Menschen an einer pAVK.<sup>15</sup> In Deutschland wird von etwa zwei Millionen Betroffenen ausgegangen, wobei Männer mit steigendem Lebensalter häufiger betroffen sind als Frauen.<sup>16</sup> Da aufgrund der demographischen Entwicklung und steigenden Lebenserwartung der westlichen Bevölkerungen zudem von einer tendenziell zunehmenden Prävalenz auszugehen ist, stellt die pAVK nicht zuletzt auch einen volkswirtschaftlich nicht unerheblichen Faktor dar. So werden in einer gesundheitsökonomischen Studie von Hirsch et al.<sup>17</sup> aus dem Jahr 2008 die jährlichen Kosten pro pAVK-Fall in den Vereinigten Staaten mit durchschnittlich 1868 US-Dollar beziffert. Die Gesamtausgaben für die Behandlung von pAVK-Patienten innerhalb der öffentlichen US-Krankenversicherung MEDICARE beliefen sich im Jahre 2001 auf 3,9 Milliarden US-Dollar (2,3% des MEDICARE-Gesamtbudgets). Zum Vergleich beliefen sich beispielsweise die Ausgaben für die Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz auf ebenfalls 3,9 Milliarden US-Dollar.<sup>17</sup>

Als entscheidende Ursache der pAVK gelten atherosklerotisch bedingte degenerative Gefäßwandveränderungen, die wiederum durch typische Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Diabetes Mellitus, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Alter und chronische Niereninsuffizienz beeinflusst werden. Personen mit lediglich einem dieser Risikofaktoren haben ein 2,5-fach erhöhtes, Personen mit zwei oder drei Risikofaktoren ein vier- bis sechsfach erhöhtes Risiko, an einer pAVK zu erkranken.<sup>18</sup> Insgesamt ähneln die Risikofaktoren für die pAVK denen der koronaren Herzkrankheit (KHK), sie sind jedoch nicht mit ihnen identisch. So stellen beispielsweise Diabetes Mellitus und Rauchen ein größeres Risiko für die pAVK als für die KHK dar.<sup>19</sup> Raucher erkranken in der Regel zehn Jahre früher an einer pAVK als Nichtraucher und bei Diabetikern lässt sich eine 20-fach erhöhte Prävalenz der pAVK im Vergleich zu Nichtdiabetikern feststellen.<sup>20</sup> Als seltenere Ursachen für pAVK werden nicht degenerative Gefäßerkrankungen wie Vaskulitiden, Traumata oder arterielle Kardioembolien angesehen.

Aufgrund des ursächlichen Risikoprofils für die Entstehung der pAVK bestehen bei vielen betroffenen Patienten ausgeprägte systemische Komorbiditäten, die mitunter eine KHK sowie Stenosen der Nierenarterien und der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien umfassen. Atherosklerotische Gefäßwandveränderungen, die sich oft vornehmlich an den peripheren Gefäßen der unteren Extremität manifestieren, bleiben folglich bei fortschreitender Erkrankung selten auf diese beschränkt. In dieser Hinsicht lässt sich die pAVK als diagnostische Markererkrankung für eine systemische Atherosklerose mit einem erheblichen Risiko für das Auftreten thrombotischer und thrombembolischer Komplikationen verstehen. Dementsprechend weisen Patienten mit einer pAVK beispielsweise ein drei- bis vierfach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Mortalität, ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für ein kardiales Ereignis sowie ein 1,5- bis 2-fach erhöhtes Risiko für ein zerebrales ischämisches Ereignis auf.<sup>19</sup>

Dessen ungeachtet haben Patienten mit einer pAVK auch unabhängig von den allgemeinen Risikofaktoren für Atherosklerose ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität und selbst bei Patienten mit einer asymptomatischen pAVK besteht verglichen mit der Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Mortalitätsrisiko.<sup>21</sup> Zudem leiden sie häufiger an funktionellen Einschränkungen im Alltag sowie verringerter Lebensqualität.<sup>22</sup> Im Vergleich zu Gesunden sind Patienten mit einer pAVK

generell weniger bewegungsaktiv und sie bewältigen eine geringere Ausdauerleistung bei geringerer Laufgeschwindigkeit.<sup>23</sup> Ferner besteht unter pAVK-Patienten mit schmerzhaften Bewegungseinschränkungen der unteren Extremitäten eine erhöhte Prävalenz depressiver Symptome,<sup>24</sup>

Auch chronische Niereninsuffizienz (NI) und pAVK bedingen sich gegenseitig. So haben Patienten mit chronischer NI ein etwa zweifach erhöhtes Risiko eine pAVK zu entwickeln, während eine pAVK umgekehrt die Ausbildung einer chronischen NI fördert.<sup>1,25-27</sup> Entsprechend ist die Prävalenz von pAVK etwa bei Dialysepatienten mit terminaler NI um ein Vielfaches höher als bei der Normalbevölkerung, während andersherum die chronische NI eine übliche Erkrankung mit einer geschätzten Prävalenz von bis zu 35-40% unter pAVK-Patienten darstellt.<sup>1-4,26</sup>

Die traditionellen Stadieneinteilungen der pAVK-Erkrankung nach Fontaine und nach Rutherford orientieren sich an klinischen Beschwerden (Tab.1). Typische Symptome der Durchblutungsstörung umfassen die Claudicatio intermittens, den ischämischen Ruheschmerz, Gewebeuntergang und Gangrän. Dessen ungeachtet zeigt jedoch der überwiegende Anteil der Betroffenen keine der klassischen pAVK-Symptome. Das Verhältnis von asymptomatischer zu symptomatischer Erkrankung beträgt altersunabhängig etwa 4:1.<sup>14</sup>

**Tab.1**  
*Stadieneinteilung der chronischen pAVK nach Fontaine und Rutherford*

<b>Fontaine</b>		<b>Rutherford</b>		
Stadium	Klinik	Grad	Kategorie	Klinik
1	Asymptomatisch	0	0	Asymptomatisch
2a	Gehstrecke > 200m	1	1	Milde Claudicatio intermittens
2b	Gehstrecke < 200m	1	2	Mäßige Claudicatio intermittens
			3	Schwere Claudicatio intermittens
3	Ischämischer Ruheschmerz	2	4	Ischämischer Ruheschmerz
4	Ulzeration oder Gangrän	4	5	Geringer Gewebsdefekt
			6	Großer Gewebsdefekt

Claudicatio intermittens (CI) bezeichnet ischämiebedingte, belastungsabhängige krampfartige Muskelschmerzen, die nach Beendigung der Belastung spontan sistieren. Definitionsgemäß kommt es im Stadium 2 nach Fontaine beim Gehen zu einem kontinuierlich zunehmenden Extremitätenschmerz, der den betroffenen Patienten nach einer bestimmten Wegstrecke zum Anhalten zwingt. Intensität und Ausmaß des CI-Schmerzes sind dabei abhängig vom Grad der Belastung.

Ein ischämischer Ruheschmerz ist Ausdruck einer chronisch kritischen Extremitätenischämie (CLI: *Critical Leg Ischemia*), bei der schon in körperlicher Ruhe die periphere Durchblutung soweit vermindert ist, daß der notwendige Gewebeperdusionsdruck zur Versorgung der betreffenden Extremitäten nicht mehr gewährleistet ist. Folge ist das Auftreten ulzerierender oder gangränöser Hautläsionen (Fontaine-Stadium 4, Rutherford-Kategorien 5 und 6) an Prädilektionsstellen wie Ferse, Fußballen, Zehenspitzen und interdigitalen Bereichen.

Besonders betroffen sind Diabetiker, die aufgrund einer zuweilen ausgeprägten Polyneuropathie keine CI-Beschwerden bzw. Ruheschmerz verspüren und daher erst im Stadium 4 nach Fontaine mit schweren Nekrosen und Gangrän vorstellig werden. Bei der CLI handelt es sich um ein schwerwiegendes Krankheitsbild im Endstadium der pAVK, das in bis zu 25% der Fälle innerhalb eines Jahres zu Extremitätenamputationen führt.<sup>28</sup>

Während die pAVK üblicherweise eine Erkrankung mit langsam fortschreitender Progredienz darstellt, kann eine Extremitätenischämie jedoch auch akut durch einen thrombotischen oder thrombembolischen Arterienverschluß bei einer vorbestehenden pAVK („acute-on-chronic“-disease) hervorgerufen werden. Auslöser können etwa durch Dehydration oder Hyperkoagulabilität begünstigte arterielle Emboli im Rahmen von Vorhofflimmern oder nach einem Myokardinfarkt sein. Die klinischen Symptome des akuten arteriellen Ischämiesyndroms werden nach Pratt in der Reihenfolge ihres zeitlichen Auftretens beschrieben: *pain* (Schmerz) — *paleness* (Blässe) — *paresthesia* (Missempfindungen) — *pulselessness* (Pulslosigkeit) — *paralysis* (Lähmung) — *prostration* (Schock).

Die Charakteristik und Ausprägung der typischen pAVK-assoziierten symptomatischen Beschwerden richten sich ferner nach Grad und Lokalisation der zugrundeliegenden

Stenosen. Es lassen sich hierbei arterielle Gefäßerkrankungen vom Beckentyp (distale Aorta abdominalis (*Leriche-Syndrom* mit Störung der Blasen- und Rektumfunktion sowie erektiler Dysfunktion), Aa. iliacae communes, Aa. iliacae externae), vom Oberschenkeltyp (Aa. femorales, Aa. popliteae) und vom Unterschenkeltyp (Unterschenkel- und Fußarterien) unterscheiden.

Die Lokalisation der arteriellen Gefäßerkrankung ist ferner abhängig vom Risikoprofil und von eventuellen Begleiterkrankungen. Während etwa bei Rauchern 50% der Stenosen im Oberschenkel, 30% im Beckenbereich und 20% im Unterschenkel diagnostiziert werden, ist bei Diabetikern mit einer pAVK und diabetischer Mikroangiopathie mit 90% die weitaus häufigste Lokalisation im Bereich der peripheren Unterschenkelgefäße und der Arteria profunda femoris zu finden.<sup>29</sup>

Als gebräuchlichste pAVK-Screening- und Therapiekontrollmethode dient seit den 1960er Jahren die Messung des Knöchel/Arm-Index (ABI: *Ankle/Brachial-Index*). Dieser ist definiert als Quotient aus systolischem Verschlussdruck der Knöchelarterien und systolischem Verschlussdruck der Oberarmarterien. Dazu wird zunächst eine Blutdruckmanschette an Oberarm bzw. Unterschenkel angebracht und anschließend werden mit einem Dopplergerät die systolischen Arm- bzw. Knöchelarterienverschlussdrücke gemessen. Es handelt sich folglich um eine indirekte Messmethode zur Einschätzung der hämodynamischen Verhältnisse, welche jedoch keine Visualisierung der Gefäßwandveränderung ermöglicht und mit der allein auch keine Aussage über deren genaue Lokalisation gemacht werden kann. Ein ABI-Wert < 0,9 wird allgemein hin als sicher pathologisch betrachtet, wobei jedoch die Angaben zur diagnostischen Genauigkeit des Tests im Vergleich zum katheterangiographischen Nachweis einer pAVK je nach Untersuchungsmethode und Komorbidität des untersuchten Kollektivs in verschiedenen Studien zwischen 50-100% (Sensitivität) und 3-97% (Spezifität) schwanken.<sup>29-31</sup> Bei ausreichend kollateralisierten proximalen Gefäßverschlüssen ist ein ABI im Normalbereich nicht ungewöhnlich, während bei Patienten in fortgeschrittenem Alter mit Diabetes Mellitus oder Niereninsuffizienz falsch hohe Werte gemessen werden können.<sup>32</sup> Es besteht zudem kein Konsens über den generellen prognostischen Wert der ABI-Messung im Rahmen einer pAVK.<sup>30-33</sup>

### 3.1.2. Bildgebende Diagnostik

Zur Abklärung eines bestehenden Verdachts auf pAVK wird zur ersten bildgebenden Diagnostik die farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) eingesetzt. Die FKDS basiert auf dem Doppler-Effekt, demzufolge Ultraschallwellen bei ihrer Reflexion auf der Oberfläche von bewegten Erythrozyten eine Frequenzverschiebung erfahren, welche sich proportional zu der Geschwindigkeit des fließenden Blutes verhält. Über die gemessene Frequenzverschiebung lässt sich so ein Flussprofil des Blutstroms in unterschiedlichen Gefäßabschnitten ableiten und damit eine diagnostische Aussage über Lokalisation und Ausmaß eventueller stenotischer bzw. okklusiver Gefäßveränderungen treffen.

Es handelt sich bei der FKDS um ein nicht-invasives, unkompliziertes und kostengünstiges Verfahren, welches zumeist flächendeckend zur Verfügung steht, dessen diagnostische Wertigkeit jedoch durch die untersucher- und geräteabhängige Ergebnisqualität limitiert wird.<sup>14</sup> Mit der FKDS lassen sich zwar lokale Stenosen mit einer Sensitivität von 88% (84-89%) und einer Spezifität von 94% (93-96%) einigermaßen akkurat detektieren, eine Darstellung des gesamten Gefäßbaums mit komplexen Gefäßverläufen und Kollateralen ist jedoch zeitaufwändig und nur eingeschränkt möglich.<sup>29,34</sup> Ein weiterer Nachteil der FKDS ist die eingeschränkte Sensitivität und Spezifität für die Detektion von Stenosen insbesondere im aorto-iliakalen Stromgebiet aufgrund von interferierenden Reflexionen durch intraintraintestinale Gase.<sup>32</sup>

Bei unklaren Befunden sowie vor geplanten operativen Eingriffen oder endovaskulären Interventionen wie etwa einer lokalen Lysetherapie oder perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) ist eine weiterführende apparative Diagnostik indiziert. Hierzu stehen als untersucherunabhängige Verfahren mit größerer diagnostischer Genauigkeit die digitale Subtraktionsangiographie (DSA), die CT-Angiographie (CTA) sowie die Magnetresonanztomographie (MRA) zur Verfügung.

Die intraarterielle DSA galt im Rahmen der pAVK lange Jahre als grundlegende Methode zur Darstellung stenotischer Gefäßläsionen, und sie stellt auch aktuell



weiterhin den diagnostischen Goldstandard dar, mit welchem alternative nichtinvasive Bildgebungstechniken wie FKDS, CTA und MRA verglichen werden sollten.<sup>35</sup> Im Vergleich zu diesen Verfahren bietet die DSA die höchstmögliche Ortsauflösung (0,2 mm) bei starkem Gefäßkontrast.<sup>36</sup>

Bei der DSA handelt es sich um ein invasives Verfahren, bei dem ein jodhaltiges Röntgenkontrastmittel durch einen Katheter direkt in das arterielle Gefäßsystem injiziert wird. Durch die Subtraktion einer nativen Maskenaufnahme von der Kontrastmittelaufnahme erlaubt die DSA im zweidimensionalen Röntgenkontrastbild dann die selektive zeitlich aufgelöste Darstellung einzelner Abschnitte des peripheren arteriellen Gefäßsystems sowie Einengungen der arteriellen Gefäßlumina. Zudem ermöglicht die DSA zeitgleich mit der Katheterisierung für die bildgebende Diagnostik auch die instrumentelle therapeutische Intervention wie etwa eine Weitung stenotischer Gefäßabschnitte mittels Ballondilatation oder die Implantation einer endovaskulären Gefäßstütze (Stent).

Zu den limitierenden Aspekten dieser Technik zählen neben den relativ hohen Kosten die beschränkte Beurteilungsmöglichkeit von exzentrischen Stenosen aufgrund der Zweidimensionalität der Darstellung, die potentielle Überschätzung der Länge von okkludierten Gefäßabschnitten sowie potentielle kontrastmittel- oder katheterassoziierte Komplikationen.<sup>35,37</sup> Zu den kontrastmittelassoziierten Untersuchungsrisiken zählen sowohl allergoide als auch nephrotoxische Reaktionen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Diabetes Mellitus oder ausgeprägter Dehydratation besteht ein deutlich erhöhtes Risiko einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie.<sup>32</sup> Für solche Risikopatienten besteht die Möglichkeit der Verwendung von alternativen nicht-ionischen Kontrastmitteln wie CO<sub>2</sub> oder des MR-Kontrastmittels Gadolinium, was jedoch erhebliche Einbußen in der diagnostischen Bildqualität mit sich führt.<sup>32</sup> Jodhaltiges Kontrastmittel kann zudem bei Patienten mit latenter Hyperthyreose eine thyreotoxische Krise auslösen.<sup>38</sup> Ein weiterer erheblicher Nachteil der DSA ist die Invasivität dieser Methode. Zu den katheterassoziierten Komplikationen der DSA in der Zielregion sowie an der Punktionsstelle zählen Infektionen, Blutungen, arterielle Dissektionen und Emboli, arteriovenöse Fisteln und Hämatome. Ferner stellt auch die Anwendung ionisierender Strahlung einen nicht zu vernachlässigenden Nachteil der DSA dar.

Die CT-Angiographie ist ein nichtinvasives und schnelles diagnostisches Verfahren zur Darstellung des peripheren arteriellen Systems. Die diagnostische Aussagekraft der CTA hinsichtlich der Detektion signifikanter Stenosen (> 50% Lumeneinengung) ist mit der der Magnetresonanztomographie vergleichbar und wird in einer aktuellen Metaanalyse von Met et al.<sup>39</sup> mit einer Sensitivität von 95% (92–97%) und einer Spezifität von 96% (93–97%) angegeben.

Vorteile der CTA-Untersuchung sind die allgemeinhin große Akzeptanz seitens der Patienten und die relativ kurze Untersuchungsdauer aufgrund immer schnellerer Messzeiten. Zudem erlaubt die CTA zusätzlich zur axialen Schichtbildgebung mit einer Auflösung von etwa 0,5 – 0,7 mm die Darstellung des gesamten peripheren Gefäßbaums als 3D-Rekonstruktion.<sup>36</sup> Als potentiell limitierender Aspekt der CTA gilt neben allergoiden und nephrotoxischen Komplikationen durch die Verwendung von jodhaltigem Kontrastmittel auch die vergleichsweise hohe Strahlenexposition von 7,5 – 13,7 mSv. Ferner wird die diagnostische Aussagekraft der CTA durch das Auftreten von Aufhärtungsartefakten durch kalzifizierte Gefäßwände eingeschränkt.<sup>40,41</sup> Dies ist in der pAVK-Diagnostik bei Patienten mit beträchtlichen atherosklerotischen Gefäßwandveränderungen problematisch, da durch die Artefakte besonders in kleinen tibio-fibularen Arterien nicht mehr ausreichend zwischen kontrastverstärktem Residuallumen und kalzifizierten obstruktiven Plaques unterschieden werden kann.<sup>41</sup> Obwohl aktuelle Entwicklungen auf dem Gebiet der Multidetektor-CT-Technik heute die hochaufgelöste Darstellung des peripheren Gefäßsystems mit immer weniger ionisierender Strahlung erlauben, wird die CT-Angiographie zur pAVK-Diagnostik jedoch lediglich als Alternativmethode etwa bei Patienten mit Kontraindikationen für eine MR-Angiographie empfohlen.<sup>35</sup>

Folglich wird in den aktuellen S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Angiologie und Gefäßmedizin generell auch der MR-Angiografie als untersuchersucherunabhängiges bildgebendes Verfahren der Vorzug gegeben.<sup>42</sup>

Die MR-Angiographie ist ein nichtinvasives Bildgebungsverfahren, bei welchem im Gegensatz zur Diagnostik mit CTA keine ionisierende Strahlung zur Anwendung kommt. Der periphere Gefäßbaum lässt sich wie bei der CTA als 3D-Bildrekonstruktion

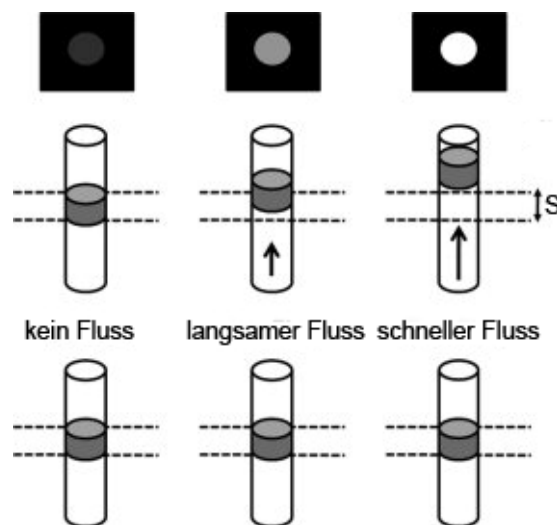
darstellen und Maximum-Intensitäts-Projektionen (MIP) erlauben eine Beurteilung anhand von DSA-ähnlichen Bildern.<sup>43</sup> Anders als mit der Katheterangiographie lassen sich mit der MRA zusätzlich zum Lumen auch die Wand der Gefäße darstellen und gegebenenfalls deren pathologische Strukturveränderung genauer beurteilen. Die zusammenfassende Beurteilung der diagnostischen Aussagekraft der MRA im Vergleich zum Goldstandard der invasiven Katheterangiographie ist zuweilen schwierig, da in vorangegangenen Vergleichsstudien stets variierende MRA-Techniken an sehr heterogenen Patientenpopulationen getestet wurden.<sup>44</sup> Im Gegensatz zu CTA und FKDS spielen bei der MRA-Diagnostik Aufhärtungsartefakte durch Gefäßwandkalzifikationen keine Rolle.<sup>32</sup> Als kontraindiziert gilt aktuell die Durchführung einer MRA bei Patienten mit implantierten Herzschrittmachern, internen Defibrillatoren, linksventrikulären Pumpen sowie beschränkt bei Patienten mit Neurostimulatoren und Cochlea-Implantaten, wobei jedoch an der Entwicklung MR-kompatibler Geräten geforscht wird und einzelne Firmen bereits MR-kompatible Schrittmacher auf den Markt gebracht haben.<sup>36,45</sup>

### 3.2. Magnetresonanzangiographie

Als die MR-Angiographie 1986 von Wedeen et al.<sup>46</sup> eingeführt wurde, machte man sich die bis dahin in der MR-Bildgebung eher als ungewünschte Artefakte auftretenden Blutflussphänomene zunutze, um eine kontrastreiche Darstellung der peripheren Gefäße in Abgrenzung zum perivaskulären Gewebe zu ermöglichen.

In den Anfangsjahren kamen zunächst native MRA-Verfahren wie die Time-of-Flight (TOF)-MRA zur Anwendung. Hierbei handelt es sich im Prinzip um eine strömungs-sensitiven Gradientenecho (GRE)-Sequenz, die auf dem „Inflow“-Effekt (Abb. 1) beruht, bei der also während der Bildakquisition kontinuierlich Blut in die 2D-Akquisitionsschicht bzw. das 3D-Akquisitionsvolumen einströmt.<sup>47,48</sup> Dabei wird zunächst das Gewebe in der Akquisitionsschicht mit einer Folge von Radio-Hochfrequenz (RF)-Impulsen relativ gesättigt. Durch die repetitive Anregung mit hohen Flipwinkeln und kurzen Repetitionszeiten (TR: *Time of Repetition*) kann die Longitudinalmagnetisierung in der angeregten Schicht nicht relaxieren. Sie steht daher bei der weiteren RF-Impuls-Anregung nicht mehr zur Verfügung und trägt damit nicht zur

Transversalmagnetisierung bei. Das so gesättigte stationäre Gewebe erscheint folglich signalarm und daher im MR-Bild dunkel. Während der Akquisition strömen permanent mit dem Blut ungesättigte Spins von proximal in die Akquisitionsschicht ein, ersetzen hier das vorher gesättigte Blutvolumen und ergeben nach Schalten der RF-Anregungsimpulse ein im Vergleich zum stationären Gewebe hyperintensives Signal.<sup>49</sup> Je höher nun die Blutflussgeschwindigkeit desto größer ist das MR-Signal, da mit höherer Strömungsgeschwindigkeit mehr ungesättigte Spins in das Untersuchungsvolumen eintreten und hier das gesättigte Blut ersetzen können. Die Bildakquisition wird dementsprechend während der Systole durchgeführt.



**Abb.1** Darstellung des „Inflow“-Effekts. Zunächst erfolgt die Sättigung des Gewebes innerhalb der Akquisitionsschicht (S) [untere Bildreihe]. Nach einem TR-Intervall verbleiben stationären Spins innerhalb der Akquisitionsschicht, während mit dem Blutfluss ungesättigte arterielle Spins von proximal nachfließen [mittlere Bildreihe]. Je höher die Strömungsgeschwindigkeit desto hyperintensiver erscheint das Gefäßsignal [obere Bildreihe].

Um einen maximalen Gefäßkontrast zu erhalten, sollte idealerweise das gesamte Blutvolumen innerhalb der Akquisitionsschicht während einer TR durch ungesättigte Spins ersetzt werden. Hingegen kommt es etwa in post-stenotischen Gefäßbereichen mit langsamer und turbulenter Blutströmung sowie in Bereichen mit horizontal bzw. kurvig innerhalb der Untersuchungsschicht verlaufenden Gefäßabschnitten zu Signalauslöschungen, da hier einige Spins des frisch einfließenden Blutes zum Teil mit abgesättigt werden und folglich nicht mehr zum Bildkontrast beitragen können.<sup>49</sup> Um

solche Bildartefakte zu vermeiden, sollte die Anregungsschicht also möglichst dünn und senkrecht zum Gefäßverlauf gewählt werden.<sup>50</sup>

In der aktuellen klinischen Routine der bildgebenden pAVK-Diagnostik hat sich derweil hingegen die durch Prince et al.<sup>51</sup> im Jahr 1994 eingeführte kontrastmittelverstärkte MRA (CE-MRA) etabliert. Diesem MRA-Verfahren liegt vornehmlich die radikale Verkürzung der T1-Relaxationszeit des Blutes durch das Kontrastmittel (KM) auf Basis von Gadoliniumverbindungen zugrunde.<sup>51,52</sup> Dadurch ermöglicht die CE-MRA im Vergleich zu den früheren kontrastmittelfreien MRA-Verfahren die ultraschnelle Datenakquisition innerhalb eines Atemhalte-Intervalls, sodass mit der Entwicklung dieser Technik das Auftreten von Artefakten aufgrund von Bewegungs- und Sättigungseffekten stark reduziert werden konnte.<sup>52,53</sup> Im Vergleich zu TOF-MRA-Techniken bietet die CE-MRA also eine schnellere Akquisition bei höherer Auflösung und größerem Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR: *Signal-to-Noise-Ratio*).<sup>54</sup> Die kontraststarken MR-Bilder des peripheren Gefäßsystems erlauben damit die Identifikation stenotischer Gefäßabschnitte im Rahmen einer pAVK mit einer hohen diagnostischen Genauigkeit. In einer Metanalyse von Collins et al.<sup>34</sup> werden Sensitivität und Spezifität der CE-MRA im Vergleich zur intraarteriellen DSA als Referenzstandard mit 95% (92-100%) und 97% (64-99%) angegeben und sind damit in der diagnostischen Genauigkeit der FKDS, der nativen 2D-TOF-MRA sowie der CTA überlegen. Ein aktuellere Metaanalyse von Menke et al. beziffert Sensitivität und Spezifität der CE-MRA mit 96% (90-94%) und 96% (94-97%).<sup>36</sup>

Bei der CE-MRA wird zunächst eine native Präkontrast-Aufnahme üblicherweise mit einer T1-gewichteten 3D-GRE-Sequenz als sogenannte „Maske“ akquiriert. Darauf folgt die Postkontrast-Akquisition mit der gleichen Sequenz nach intravenöser Injektion eines KM-Bolus. Wie bei der TOF-MRA wird auch hier das stationäre Gewebe im Akquisitionsvolumen durch repetitive RF-Impuls-Anregungen mit kurzer TR abgesättigt und erscheint dann im MR-Bild dunkel (hypointens). Durch die Anwesenheit des paramagnetischen KM im Blutkreislauf erholt sich die Longitudinalmagnetisierung des Blutes jedoch so schnell, dass sie bei weiteren RF-Impuls-Anregungen zur Transversalmagnetisierung beiträgt und so ein starkes MR-Signal erzeugt, welches die entsprechenden Gefäße leuchtend hell abbildet.<sup>55</sup> Abschließend werden die nativen

Maskenbilder von den KM-verstärkten Bildern subtrahiert, um so das Hintergrund-Gewebesignal zu unterdrücken und damit das Gefäßsystem isoliert zur Darstellung zu bringen.<sup>36</sup>

Problematisch bei der CE-MRA ist die starke Variation der individuellen Ankunftszeiten des KM-Bolus in der Untersuchungsregion.<sup>56</sup> Um den optimalen arteriellen Gefäßkontrast mit möglichst geringem venösen Signal zu erhalten, sollte die KM-Bolusinjektion zeitlich so koordiniert sein, dass die Bildakquisition mit dem ersten KM-Durchgang durch die Arterien der zu untersuchenden Gefäßregion optimal übereinstimmt. Besonders der zentrale K-Raum-Bereich, der die Kontrastinformation enthält, sollte also idealerweise bei der höchsten KM-Konzentration in der Untersuchungsregion akquiriert werden. Um Bildakquisition und das Anfluten des KM in zeitliche Übereinstimmung zu bringen, kann vor der eigentlichen Aufnahme die Kreislaufzeit des Patienten durch Injektion eines kleinen KM-Testvolumens und nachfolgender Messung der Zeit bis zum maximalen Signalanstieg in der Aorta abdominalis mit einer zeitaufgelösten 2D-CINE-MR-Sequenz ermittelt werden. Bei der anschließenden Bildakquisition mit dem sogenannten „Bolus-Chase“-Protokoll wird der Patiententisch, während der KM-Bolus das Gefäßsystem nach peripher durchfließt, kontinuierlich synchron in kraniokaudaler Richtung mitverschoben. Dieses Vorgehen erlaubt die vollständige Akquisition der gesamten Beckenregion mit den aorto-iliakalen Arterien sowie der peripheren Beinarterien in einem Block. Eine alternative Methode ist das „Station-by-Station“-Protokoll, bei dem jede definierte arterielle Gefäßetage mithilfe eines individuell angepassten KM-Bolus separat akquiriert wird.<sup>36</sup>

### 3.2.1. Gadolinium und Nephrogene Systemische Fibrose

Bei der als MR-Kontrastmittel in Frage kommenden paramagnetischen Substanz Gadolinium handelt es sich um ein Metall der Seltenen Erden. Da das  $Gd^{3+}$ -Metallion aufgrund seiner akut toxischen Wirkung nicht in freier Form in den Körper gelangen darf, wird es als Zentralatom mit Chelatoren komplexiert und so als wasserlöslicher Gadolinium(III)-Komplex stabilisiert.<sup>57</sup> Die mittlere letale Dosis ( $LD_{50}$ ) von Gadolinium(III)-Komplexen ist 50fach geringer als von unkomplexiertem  $Gd^{3+}$ .<sup>58</sup> Das bei der MRA eingesetzte extrazelluläre Gadolinium-KM wird in einer Dosis von 0,1-

0,3 mmol/Kg Körpergewicht intravenös appliziert und anschließend innerhalb von drei Tagen annähernd vollständig renal eliminiert.<sup>59</sup> Die Plasma-Halbwertszeit beträgt etwa 90 Minuten.<sup>57</sup> Im Gegensatz zu jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln, wie sie bei CTA und intraarterieller DSA zur Anwendung kommen, ist bei der Applikation von gadoliniumhaltigem MR-Kontrastmittel sowohl das Risiko einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie sehr gering als auch das Risiko der Auslösung anaphylaktischer Reaktionen durch Gadolinium weit reduziert (0,0003-1,2%).<sup>60</sup> Im Allgemeinen handelt es sich bei Gadolinium-Verbindungen um relativ gut verträgliche Substanzen mit geringen Nebenwirkungen.

Indessen bestätigte sich im Jahr 2006 jedoch der anfängliche Verdacht, dass die von Cowper et al. erstbeschriebene nephrogene systemische Fibrose (NSF) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit dem Einsatz gadoliniumhaltigen Kontrastmittels assoziiert sei.<sup>61-63</sup> Die United States Food and Drug Administration (FDA) erließ daraufhin noch im selben Jahr eine offizielle Warnung für Ärzte und Patienten und fordert seit 2007 die Kennzeichnung der erhältlichen gadoliniumhaltigen KM mit dem Hinweis auf das Risiko von NSF bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR)  $<30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ .<sup>64</sup> Für diese Risikogruppe wird in aktuellen Guidelines wenn nötig die Verwendung von Nativ-MRA-Verfahren empfohlen.<sup>65</sup>

Ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer NSF nach KM-Applikation haben demnach Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (NI) oder akutem Nierenversagen sowie Patienten mit wiederholter Exposition mit hochdosiertem Gadolinium-KM. Je geringer dabei die Nierenfunktion, desto größer ist das Risiko einer NSF.<sup>66</sup> Gerade in der älteren Bevölkerung stellt die Risikogruppe mit gleichzeitig bestehender chronischer NI schätzungsweise bis zu 35-40% aller pAVK-Patienten dar.<sup>2,4</sup> Die Prävalenz der NSF bei diesen Patienten mit chronischer NI (Stadium 4 und 5 nach der KDOQI: *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) wird mit 2-4% angegeben.<sup>66</sup> Fälle von NSF bei Patienten mit normaler Nierenfunktion sind dagegen nicht bekannt.<sup>64</sup>

Die NSF-Symptomatik entwickelt sich ungefähr zwei bis zehn Wochen nach KM-Exposition und beginnt zunächst mit Unterschenkelödemen.<sup>63,67</sup> Es folgen kutane Manifestationen mit erythematösen Papeln und Plaques sowie eine Hautverdickung

und -verhärtung mit Fibrosierung der Dermis sowie später eventuell auch subkutaner Strukturen wie Muskeln, Faszien und innerer Organe wie Ösophagus, Diaphragma, Lunge und Herz.<sup>61,63,67</sup> Aufgrund der vorherrschenden kutanen Symptomatik wurde die NSF ursprünglich als nephrogene fibrosierende Dermopathie bezeichnet.<sup>61</sup> Erst nach der Feststellung einer gleichzeitigen Beteiligung innerer Organe wurde die Krankheit in NSF umbenannt. Es handelt sich bei der NSF um eine seltene, jedoch potentiell tödlich verlaufende Erkrankung, die durch schwerwiegende Komplikationen wie respiratorischem Versagen, Kontrakturen und generalisiertem Bewegungsverlust gekennzeichnet ist.<sup>67</sup> Bis zu 5% der beschriebenen Fälle zeigen einen fulminanten Verlauf mit Beteiligung innerer Organe und letalem Ausgang.<sup>68</sup> Zur Pathogenese der NSF ist bislang wenig bekannt und auch eine validierte kausale Therapieoption steht derzeit nicht zur Verfügung. Experimentelle Therapiemodelle mit Imatinib, topischen Steroiden, Plasmapherese und Nierentransplantation haben sich als wenig effektiv erwiesen.<sup>67,69</sup> Gerade aus diesen Gründen steht aktuell eine präventive Strategie unter Vermeidung von CE-MRA-Verfahren bei Hochrisikopatienten im Vordergrund.

### 3.2.2. Kontrastmittelfreie MRA

Vor dem Hintergrund der beschriebenen Assoziation zwischen dem Auftreten einer NSF und der Verwendung von gadoliniumhaltigem KM infolge einer CE-MRA-Untersuchung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion hat die Entwicklung kontrastmittelfreier MRA-Verfahren (NC-MRA: *Non-contrast-enhanced MRA*) in den letzten Jahren wieder zunehmend an Bedeutung gewonnen.<sup>70</sup>

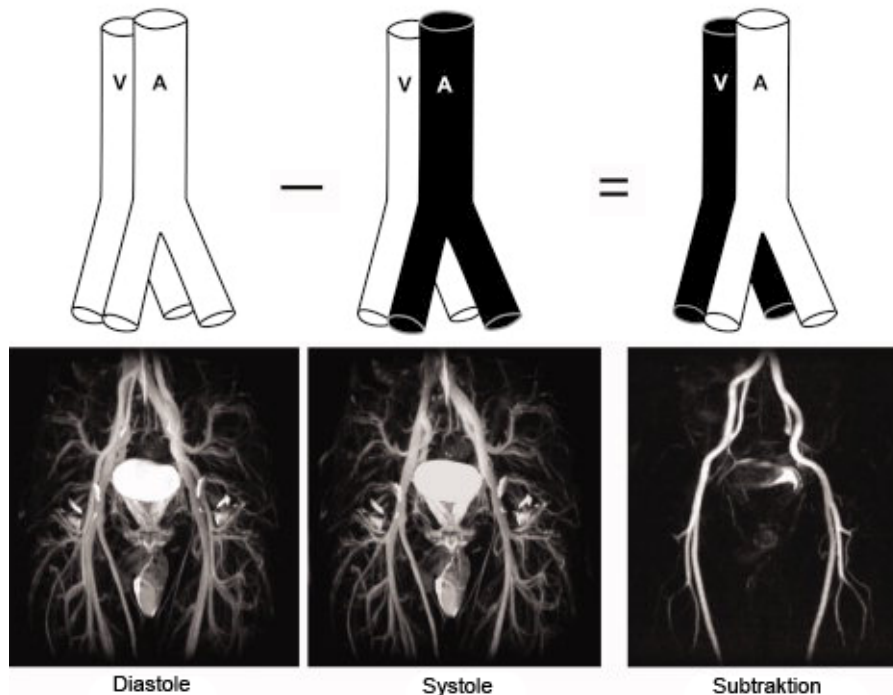
In der klinischen Routine wird die eingangs beschriebene native Time-of-Flight-MRA überwiegend als 3D-TOF zur Darstellung intrakranialer Gefäße verwendet, da sie sich aufgrund ihrer langen Messzeiten, der damit verbundenen hohen Empfindlichkeit gegenüber Patientenbewegungen sowie der zuvor erwähnten Strömungs- und Auslöschungsartefakte innerhalb horizontal verlaufender Gefäßabschnitte lediglich sehr bedingt für die Darstellung der peripheren Arterien eignet.<sup>49</sup>

Eine alternative NC-MRA-Technik, die auf dem sogenannten „Fresh-Blood-Imaging“ (FBI) beruht, ist die von Miyazaki et al.<sup>71</sup> entwickelte EKG-getriggerte



3D Turbo-Spin-Echo (TSE)-MRA. Diese MRA-Sequenz wird aktuell von Siemens Healthcare unter dem Namen „*syngo NATVE SPACE*“ (Sampling Perfection with Application optimized Contrasts by using different flip angle Evolutions) vertrieben. Weitere Bezeichnungen anderer Anbieter sind *3D Delta Flow* (GE Healthcare) und *TRANCE* (Philips). Bei der 3D TSE-MRA handelt es sich um ein subtraktives NC-MRA-Verfahren, bei welchem zunächst die unterschiedlichen Gefäßsignalintensitäten während Systole und Diastole in zwei aufeinanderfolgenden Messungen akquiriert und anschließend automatisiert voneinander subtrahiert werden.<sup>49</sup>

Während der anfänglichen systolischen Akquisition bei schnell fließendem Blut können die aus dem Untersuchungsvolumen hinausfließenden arteriellen Spins nach ihrer RF-Anregung nicht mehr von dem refokussierenden RF-Impuls erfasst werden und damit also auch kein Echo erzeugen. Es kommt daher im Bereich der arteriellen Gefäße zu Signalauslöschungen (sog. *Flow Voids*).<sup>49</sup> Aufgrund dieses sogenannten „Black-Blood“-Effekts sind die arteriellen Gefäße folglich signalarm und erscheinen daher im MR-Bild dunkel (hypointens).<sup>54</sup> Während der anschließenden diastolischen Akquisition bei statischem oder langsam fließendem Blut (*Minimum Flow*) erscheinen Arterien hingegen signalreich und damit im MR-Bild hell. Das venöse Signal ist aufgrund der relativ gleichmäßig langsamen Strömungsgeschwindigkeiten während eines R-R-Intervalls bei beiden Akquisitionen etwa gleich stark hyperintens.<sup>49,72</sup> Die Darstellung des finalen Arteriogramms, bei dem ausschließlich das arterielle Signal zum Bildkontrast beiträgt, ergibt sich schließlich nach Entfernung des Hintergrundsignals sowie des venösen Signals durch Subtraktion des systolischen vom diastolischen Bild (Abb. 2).<sup>73</sup>



**Abb.2** Technisches Prinzip der SPACE-MRA. V, Vene; A, Arterie

Um die Bildakquisition mit Peak- bzw. Minimum Flow in zeitlich optimale Übereinstimmung zu bringen, wird typischerweise eine EKG-Triggerung verwendet. Dazu wird zunächst eine zeitaufgelöste 2D CINE-Planungssequenz durchgeführt, um das zeitliche Blutflussprofil jedes Patienten zu messen. Anhand der so ermittelten individuellen Peak- und Minimum Flow-Werte können dann in Synchronisation mit dem EKG-Signal die nötigen Triggerdelays jeweils für die systolische und die diastolische Akquisition berechnet werden.

Vorteile der 3D-TSE-MRA gegenüber der TOF-MRA sind die kürzere Akquisitionsdauer von etwa 10-12 Minuten für eine Angiographie der Becken-Bein-Gefäße sowie die Möglichkeit, die Akquisitionsschicht nicht senkrecht, sondern parallel zum Gefäßverlauf ausrichten zu können, womit auch längere Gefäßabschnitte im Bereich der peripheren Arterien zur Darstellung gebracht werden können.<sup>49,72</sup>

Eine technisch der TOF-MRA nahestehende Nativ-MRA-Sequenz, die ebenfalls auf einem Inflow-Effekt beruht, ist die im Jahr 2010 von Edelman et al. vorgestellte Quiescent-Interval single-shot (QISS)-MRA.<sup>10</sup> Die QISS-MRA ist eine noch nicht kommerziell verfügbare MR-Sequenz, die sich aktuell noch in der Entwicklungsphase

befindet. Es handelt es sich um ein EKG-getriggertes MRA-Verfahren ohne Kontrastmittelgabe, bei dem die Bildakquisition mit dem Herzsignal des Patienten synchronisiert wird.

Zunächst wird dabei analog zu der TOF-MRA die Signalintensität des stationären Gewebes innerhalb der Akquisitionsschicht mittels eines nichtselektiven Sättigungs-RF-Impulses reduziert. Anders als bei der TOF-MRA folgt dieser Magnetisierungspräparation nun jedoch ein Ruheintervall – das sogenannte Quiescent Interval (QI) – während dessen keine RF-Impuls-Anregung stattfindet. Das QI liegt hierbei idealerweise im Moment des maximalen systolischen Blutflusses in der Ausleseschicht. Die eigentliche Bildakquisition erfolgt während der Diastole bei langsamer Blutströmung.

Im Gegensatz zur TOF-MRA erfolgt bei der QISS-MRA die Sättigung des stationären Gewebes vor dem eigentlichen Bildgebungsmodul. Die Kontrastgenerierung beruht auf dem Einstrom unpräparierten Blutes während der des QI in der Systole. Die Akquisition findet anders als bei der TOF-MRA also erst anschließend in der diastolischen Phase statt. Da in dieser Phase das Blut langsamer fließt, sollte die Technik weniger Probleme hinsichtlich flussbedingter Auslöschungsartefakte aufweisen. Durch die Realisierung von QISS als 2D-Methode wird eine hohe Robustheit auch im Falle geringen Flusses erreicht, da das arterielle Blut während der Wartezeit nur um eine Schichtdicke weitertransportiert werden muss.

### 3.2.3. Hochfeld-MR-Bildgebung

Der Begriff Hochfeld-MRT bezeichnet MR-Systeme, die bei einer Feldstärke von über 2 Tesla arbeiten. Seit 2002 sind MR-Systeme bis zu 4 Tesla von der FDA für die diagnostische Routine zugelassen und Feldstärken bis 8 Tesla werden als für Menschen ungefährlich angesehen.<sup>74</sup> Da das MR-Signal proportional zur  $B_0$ -Magnetfeldstärke ansteigt, ist bei doppelter Feldstärke theoretisch eine Verdopplung der SNR zu erwarten, was den Hauptgrund für die Verwendung von Hochfeld-MR-Systemen im Bereich der Magnetresonanzangiografie darstellt.<sup>75</sup> Dennoch ist die SNR nicht ausschließlich von der Feldstärke, sondern auch von anderen Parametern wie etwa der allgemeinen Ortsauflösung, der Bandbreite der Empfängerspulen oder dem

Bildakquisitionsverfahren (sequenziell oder parallel) abhängig. Aus diesem Grund ist der Gewinn an SNR im Rahmen der klinischen Anwendung nicht vollständig proportional zu der angelegten Magnetfeldstärke.<sup>76</sup>

Die gewonnene SNR kann entweder dazu benutzt werden, eine schnellere Bildgebung bei einer gegebenen räumlichen Auflösung zu ermöglichen oder aber die räumliche Auflösung bei einer gegebenen Akquisitionsdauer zu erhöhen.<sup>75,76</sup> Problematisch ist in diesem Zusammenhang, dass die Spins im Hochfeld-MRT eine größere Larmofrequenz besitzen, da sie bei größeren Feldstärken proportional schneller präzessieren. Dies hat zur Folge, dass die im Hochfeld-MRT angewendeten RF-Anregungsimpulse mit entsprechend größerer Resonanzfrequenz geschaltet werden müssen, was wiederum eine erhöhte Energieabsorption und damit Wärmebildung im Körper bedeutet.<sup>76</sup> Die über die spezifische Absorptionsrate (SAR) definierten Schwellenwerte der Energieabsorption werden somit schneller erreicht. Gerade bei den SAR-intensiven SE- und FSE-Sequenzen wird so die potentiell mögliche Verkürzung der Bilddatenakquisition limitiert.<sup>75</sup> Für die MRA-Technik ist zudem von Vorteil, dass die Hochfeld-MR-Bildgebung nicht nur die SNR verbessert, sondern auch die Geweberelaxationszeiten beeinflusst. Die so bei einer Feldstärke von 3 Tesla im Vergleich zu 1,5 Tesla verlängerte T1-Zeit führt etwa dazu, dass bei NC-MRA-Verfahren, die auf dem Inflow-Effekt beruhen, das Hintergrundgewebesignal weiter reduziert werden kann.<sup>54</sup>

## **4. Material und Methoden**

Das Studienvorhaben samt Patientenaufklärung und Einverständniserklärung wurde der internen Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin zur Begutachtung vorgelegt und von dieser schriftlich genehmigt.

Die Durchführung der prospektiv angelegten Studie erfolgte durch Studienärzte der Charité Berlin innerhalb des Zeitraums von Januar 2012 und bis Juni 2013. Die Teilnahme an der Studie war für alle Patienten freiwillig und wurde mit keiner Aufwandsentschädigung vergütet. Die Studienteilnehmer wurden sowohl schriftlich über Zweck und Ablauf der Studie informiert sowie von einem Studienarzt vor Untersuchungsbeginn ausführlich aufgeklärt.

Die MRA-Untersuchungen wurden am IMAGING SCIENCE INSTITUTES der Charité Berlin und Siemens AG (Healthcare Sector), Robert-Koch-Platz 7 in Berlin durchgeführt. Anschließend erhielten die Patienten in der interventionsradiologischen Abteilung des Franziskus-Gefäßzentrums, Budapester Straße 15-19 in Berlin eine konventionelle Katheterangiographie der gesamten Becken-Bein-Gefäße.

### **4.1. Studienpopulation**

Vor Studienbeginn wurde eine statistische Poweranalyse zur Abschätzung der notwendigen Stichprobengröße der Studienteilnehmergruppe durchgeführt. Hierbei wurde als primäre Effektgröße eine diagnostische Genauigkeit der QISS-MRA von 91%, basierend auf Angaben aus der Pilotstudie aus dem Jahr 2010 von Edelman et al.<sup>10</sup> angenommen. Ferner wurde davon ausgegangen, dass durchschnittlich mindestens 25 Gefäßsegmente pro Patient mit der DSA beurteilt werden können. In einer Simulationsstudie konnte mit einer Teststärke von 80% diese diagnostische Genauigkeit mit einem 95%-Konfidenzintervall (KI) von  $\pm 3\%$  unter Annahme einer Stichprobengröße von 32 Studienpatienten erreicht werden. Die statistische Teststärkenanalyse wurde unter Verwendung der Statistik-Software SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.

Von den 49 ursprünglich rekrutierten Studienpatienten konnte bei einer Gruppe von insgesamt 32 Personen, davon dreizehn Frauen mit einer Altersspanne von 45-83 Jahren (Durchschnittsalter  $66 \pm 10,9$  Jahre) und neunzehn Männer mit einer Altersspanne von 36-86 Jahren (Durchschnittsalter von  $63 \pm 12,0$  Jahre), sowohl alle MRA-Verfahren als auch eine DSA protokollgerecht durchgeführt werden.

Zum Zeitpunkt des Einschlusses bestand bei den Studienpatienten aufgrund ihrer klinischen Beschwerdesymptomatik mit belastungsabhängigen Claudikationsschmerzen der Verdacht auf eine signifikante Gefäßstenose im Bereich der Becken-Bein-Arterien.

Die im Rahmen der standardisierten Laufbandergometrie (3,0 km/h, 12% Steigung) ermittelte absolute Gehstrecke (Strecke bis zur Gehunfähigkeit wegen Schmerzen) wurde bei dreizehn Studienteilnehmern dokumentiert und lag zwischen 39 und 385 Metern (durchschnittliche absolute Gehstrecke:  $97,2 \text{ m} \pm 47,6 \text{ m}$ ). Der präinterventionell gemessene ABI wurde bei fünfzehn Studienteilnehmern dokumentiert und lag für die jeweils prädominant betroffene Extremität bei durchschnittlich  $0,64 \pm 0,16$ . Bei sieben Studienpatienten war der stenosierte Gefäßabschnitt bereits mithilfe einer vorhergehenden FKDS-Untersuchung der Extremitätenarterien umschrieben worden.

Die im Rahmen dieser präinterventionellen Diagnostik erhobenen Befunde ergaben bei zwei Patienten die Diagnose einer pAVK im Fontaine-Stadium 2a (absolute Gehstrecke  $> 200 \text{ m}$ ), bei 29 Patienten einer pAVK im Fontaine-Stadium 2b (absolute Gehstrecke  $< 200 \text{ m}$ ) und bei einem Patienten einer pAVK im Fontaine-Stadium 3 (ischämischer Ruheschmerz). Bei zehn Patienten handelte es sich dabei um eine pAVK vom Beckentyp, bei 20 Patienten um eine pAVK vom Oberschenkeltyp und bei zwei Patienten um eine pAVK vom Unterschenkeltyp. Ferner bestand anamnestisch bei einem Patienten ein Zustand nach erfolgter Thrombendarteriektomie (TEA) mit konsekutiver Patchplastik jeweils im Bereich der Becken-Bein-Arterien. Basierend auf den bei den klinischen Voruntersuchungen erhobenen Befunden wurde schließlich die jeweilige Indikation für eine invasive Katheterangiographie gestellt.

In der Studienpatientengruppe lagen zum Studienzeitpunkt multiple, für das kardiovaskuläre Risikoprofil relevante Nebendiagnosen vor (Tab.2). Bei 23 Studienpatienten bestand ein arterieller Hypertonus (AH), davon bei sechs Patienten im WHO-Stadium 3 (schwere Hypertonie bei systolischem Blutdruck  $> 180 \text{ mmHg}$  mit

Organschäden und manifesten kardiovaskulären Folgeerkrankungen). Bei sieben Patienten lag eine Adipositas vor, davon bei zwei Patienten eine Adipositas per magna vom WHO-Grad 3 (Body-Mass-Index  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ). Zehn Patienten litten zusätzlich an einem Diabetes mellitus (DM) Typ 2, zwölf Patienten an einer KHK, bei fünf Patienten bestand ein Zustand nach Apoplex oder war eine bekannte zerebralarterielle Verschlusskrankheit (cAVK) mit signifikanter Stenose der Arteria carotis interna dokumentiert worden. Als weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren lagen ferner eine signifikante Hyperlipoproteinämie (HLP) bei neunzehn Patienten sowie ein chronischer Nikotinabusus bei ebenfalls neunzehn Patienten vor. Vier Studienpatienten litten zudem an einer chronischen Niereninsuffizienz im Stadium 2 bzw. Stadium 3 nach KDOQI.

**Tab.2*****Patientendemografie mit kardiovaskulärem Risikoprofil***

Durchschnittsalter [Jahre]	64,6 ± 11,5
Frauen / Männer [%]	41 / 59
Nikotinabusus [%]	59
Diabetes Mellitus [%]	31
Dyslipidämie [%]	59
Adipositas [%]	21
Arterielle Hypertonie [%]	72
Chronische Niereninsuffizienz [%]	13
Koronare Herzkrankheit [%]	38

**4.2. Ein- und Ausschlusskriterien**

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, bei denen aufgrund einer aktuellen klinischen Claudicatio-Symptomatik und gegebenenfalls eines dopplersonographischen Befundes der Verdacht auf eine signifikante Stenosierung der arteriellen Becken-Bein-Gefäße mit Indikation zu einer diagnostischen oder therapeutischen Katheterangiographie bestand. Außerdem wurden Patienten eingeschlossen, die aufgrund des bestehenden Verdachts einer pAVK in den vergangenen drei Monaten eine diagnostische Katheterangiographie ohne PTA oder Stentanlage erhalten hatten.

Von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden schwangere Frauen, Patienten unter 18 Jahren, Patienten mit Herzschrittmachern oder mit nicht für die MRT-

Untersuchung zugelassenen Metallimplantaten, sowie Patienten mit schwerer Klaustrophobie. Außerdem von der Teilnahme ausgeschlossen wurden niereninsuffiziente Patienten mit einer  $GFR < 30\text{ml/min/1,73m}^2$ , um das Risiko einer NSF zu vermeiden.

Sämtliche Studienteilnehmer hatten vor den Untersuchungen schriftlich ihr Einverständnis zur Studienteilnahme erklärt. Es bestand für alle Teilnehmer zu jedem Zeitpunkt vor oder während der Untersuchung die Möglichkeit, ohne Angabe von Gründen ihr Einverständnis zurückzuziehen und damit die Untersuchung zu beenden. Die Studienteilnehmer wurden zudem darauf hingewiesen, dass im Falle der Entwicklung von Ausschlusskriterien vor oder während der Untersuchung diese unverzüglich beendet werden würde.

### **4.3. Magnetresonanzangiographie**

Zu Beginn der MRA-Untersuchung wurde zur Überprüfung der Nierenfiltrationsleistung die GFR der Studienpatienten mittels Bestimmung des aktuellen Serumkreatininwertes errechnet.

Daraufhin erfolgte die MRA-Untersuchung der Becken-Bein-Gefäße in einem Durchgang zunächst mit den beiden nativen Sequenzen QISS und NATIVE SPACE sowie anschließend mit einer Gradientenecho(GRE)-Sequenz für die kontrastmittelverstärkte MRA.

Während der Untersuchung bestand permanenter Sicht- und Hörkontakt zu den Patienten. Über einen Notfalltaster konnte jederzeit ein Notsignal abgesetzt werden, um die Untersuchung gegebenenfalls sofort unterbrechen zu können.



#### 4.3.1. MR-Hardware

Die MR-Bildgebung erfolgte an einem geschlossenen Hochfeld-Ganzkörper-Magnetresonanztomographen (MAGNETOM Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) mit einer Feldstärke von 3 Tesla.

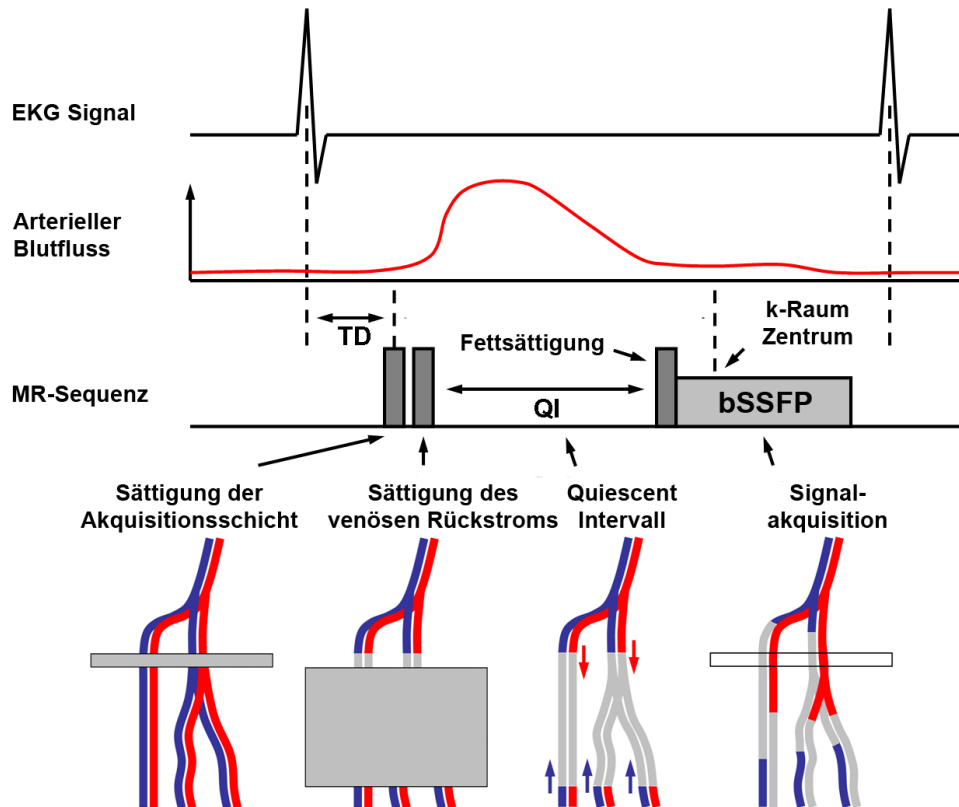
Die Registrierung des MR-Signals erfolgte mit einer Kombination aus zwei oberflächlichen 18-Element Body-Array-Matrix-Spulen für das Abdomen und Becken, einer speziellen 36-Element Peripheral-Angiography-Matrix-Spule für die peripheren Gefäße sowie den in den Patiententisch integrierten 32-Element Spine-Array-Spule.

Das EKG-Signal wurde mit dem im MR-Tomographen integrierten EKG-System aufgezeichnet und zur Auslösung (*Triggerung*) der Bildakquisition verwendet.

#### 4.3.2. Kontrastmittelfreie MRA

Die QISS-MRA-Sequenz basiert auf einer modifizierten 2D balanced-Steady-State-Free-Precession (bSSFP)-Sequenz (Abb.3). Unsere Arbeitsgruppe wurde bei der Implementierung dieses MRA-Verfahrens von einem Siemens-Mitarbeiter [P.S. (Siemens AG, Healthcare Section, Erlangen, Deutschland)] unterstützt.

Nach der R-Zacke des EKG-Signals und einem darauf folgenden Verzögerungsintervall (TD: *Triggerdelay*) von 100 ms wird in der Ausleseschicht ein schichtselektiver 180°-Inversions-RF-Impuls ausgelöst, der die Longitudinalmagnetisierung von Geweben innerhalb der Schicht auf Null setzt und damit Signalintensität des stationären Hintergrundgewebes reduziert. Kaudal der Ausleseschicht wird in einer parallel mitlaufenden Sättigungsschicht ein regionaler Vorsättigungs-Impuls appliziert, um die Längsmagnetisierung des retrograd in die Ausleseschicht einfließenden venösen Blutes zu sättigen und so auch dessen Signalintensität zu reduzieren.



**Abb.3** *Technisches Prinzip der QISS-MRA. Nach der Sättigung der Akquisitionsschicht sowie des venösen Rückstroms folgt das QI während der systolischen maximalen Fließgeschwindigkeit. Die eigentliche Bildakquisition wird dann in der Diastole bei langsamer Blutströmung vorgenommen. TD, Triggerdelay; QI, Quiescent Interval; bSSFP, balanced steady-state free precession*

Nun folgt idealerweise zeitgleich mit dem systolischen Peak Flow das Quiescent Interval (QI) von 226 ms, während dessen keine RF-Impulsanregung stattfindet.

Vor der eigentlichen Bildakquisition wird zur Fettunterdrückung ein frequenzselektiver Fettsättigungs-RF-Impuls geschaltet.

Für die anschließende Bildakquisition während der Diastole, wenn also das Blut nur langsam strömt, wird eine bSSFP-Sequenz benutzt. Sie beginnt mit einem vorbereitenden RF-Impuls ( $\alpha/2$ ), der die in-Plane-Magnetisierung in Richtung ihres Steady-State-Wertes bringt. Die Länge des bSSFP-Bildgebungsmoduls beträgt 387 ms. Pro RR-Intervall erfolgt die Akquisition einer Schicht mittels des sogenannten Einzelschichtverfahrens (*Single Shot*). Der gesamte beschriebene Ablauf wird für jede

folgende Schicht wiederholt, wobei die Reihenfolge der Akquisitionen von kaudal nach kranial erfolgt.

Um das gesamte arterielle Becken-Bein-Gefäßsystem von der Aorta abdominalis bis zu den Füßen zu erfassen, wurden 560 Schichten (8 Blöcke à 70 Schichten) mit einer Schichtdicke von jeweils 3 mm und einer Überlappen von 0,6 mm akquiriert, woraus eine Abdeckung von 16,86 cm pro Schichtgruppe resultiert. Die Lagerung des Patienten erfolgte mit den Füßen voran in Rückenlage. Da die Schichtgruppen der QISS-Sequenz eine fest definierte Position bezüglich der peripheren Angiographiespule aufweisen, wurde die Spule standardmäßig für alle Patienten am Ende des Patiententisches positioniert.

Zusammenfassend wurden für die Durchführung der QISS-Impulssequenz zur Akquisition der Bilddatensätze der unteren Extremitäten folgende Sequenzparameter verwendet (Tab.3):

**Tab.3**

*Sequenzparameter für die QISS-MRA*

TR	4,1 ms
TE	1,74 ms
QI	226 ms
Flip-Winkel	abhängig von SAR zwischen 50° und 120°;
TD	100 ms
Effektive Schichtdicke	2,4 mm (3,0 mm mit 0,6 mm Überlappung)
Parallele Bildgebung	GRAPPA (Beschleunigungsfaktor 2) Partial Fourier 5/8
Flip-Winkel für den Fettsuppressions-Impuls	135°
FOV	400 x 260 mm
Rekonstruierte Voxelgröße	1 x 1 x 3 mm

Abschließend wurde die Untersuchungsdauer anhand der Zeitstempel aus den Bilddaten vom Beginn der ersten Schichtgruppe bis zum Ende der letzten Schichtgruppe bestimmt.

Im Anschluss an die QISS-MRA folgte die Akquisition einer nativen SPACE-MRA-Sequenz, deren Auswertung jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Studie war.

#### 4.3.3. Kontrastmittelverstärkte MRA

Als kontrastmittelverstärktes MRA-Verfahren wurde die „*syngo TimCT*“-Sequenz (Total Imaging Matrix with Continuous Table move) von Siemens Healthcare eingesetzt. Es handelt sich dabei um eine hochaufgelöste single-phase 3D-GRE-Sequenz, mittels derer das gesamte Becken-Bein-Gefäßsystem eines Patienten während einer kontinuierlichen Tischbewegung in einem koronaren Datensatz akquiriert wird.

Zunächst wurde dazu ein Präkontrast-Datensatz für die Maskensubtraktion akquiriert. Anschließend erfolgte die Bestimmung der individuellen Gesamtkreislaufzeit zur Berechnung des optimalen Bolus-Timings. Dazu wurde ein 2D-Testbolus-Scan mit einer zeitlichen Auflösung von einem Bild/Sekunde unter intravenöser Applikation von 1 ml Gadobutrol (Gadovist<sup>®</sup>, Bayer Healthcare) durchgeführt, wobei der maximale Signalanstieg in der distalen Aorta abdominalis zur Berechnung der Kreislaufzeit verwendet wurde. Durch das Bolus-Timing wird gewährleistet, dass die Datenakquisition im k-Raum-Zentrum, welches die Gefäßkontrastinformation enthält, mit der Passage der maximalen Kontrastmittelkonzentration durch die Abbildungsschicht synchronisiert wird.

Anschließend wurde für die CE-MRA der Becken-Bein-Gefäße in körpergewichtsadaptierter Dosis 0,1 mmol/kg Körpergewicht Kontrastmittel (Gadovist<sup>®</sup>, Bayer Healthcare) mit einer Rate von 1 ml/s intravenös injiziert, gefolgt von einem 40 ml Kochsalz-Spülbolus mit einer Injektionsrate von 1 ml/s.

Das verwendete Kontrastmittel Gadovist<sup>®</sup> ist für die Becken-Bein-MR-Angiographie zugelassen und die empfohlene Maximaldosis von 0,2 mmol/kg Körpergewicht wurde nicht überschritten.

Zusammenfassend wurden für die Durchführung der TimCT-Impulssequenz die in Tabelle 4 angeführten Sequenzparameter verwendet.

**Tab.4****Sequenzparameter für die TimCT-MRA**

TR	2,63 ms
TE	1,02 ms
Flip-Winkel	30°
Tischvorschub	22,4 mm/s
Parallele Bildgebung	GRAPPA (Beschleunigungsfaktor 4) Partial Fourier 6/8
FOV	400 x 1218 mm
Voxelgröße	0,7 x 1 x 2,6 mm <sup>3</sup> (Abdomen/Oberschenkel) 1 x 1 x 1,6 mm <sup>3</sup> (Unterschenkel) 1 x 1 x 1 mm <sup>3</sup> (interpolierte Größe gesamt)

Als nächstes wurde ergänzend für die separate Darstellung der Unterschenkelregion (Segmente 12 bis 33) die kontrastmittelverstärkte „*syngo TWIST*“-GRE-Sequenz (Time-resolved angiography With Interleaved Stochastic Trajectories) von Siemens Healthcare durchgeführt.

Dabei handelt es sich um eine zeitaufgelöste 3D-GRE-Impulssequenz, welche die Akquisition mehrerer sukzessiver Phasenbilder während der arteriellen Kontrastmittelpassage erlaubt. Im Vergleich zu der TimCT-MRA lässt sich damit die Hämodynamik innerhalb bestimmter Gefäßabschnitte detaillierter beurteilen.

Die TWIST-MRA der arteriellen Unterschenkelgefäße wurde unter Verwendung eines 3 ml Gadovist<sup>®</sup>-Kontrastmittelbolus akquiriert.

Die für die Durchführung der TWIST-MRA zur Akquisition der unteren Extremitäten verwendeten Sequenzparameter sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

**Tab.5**  
*Sequenzparameter für die TWIST-MRA*

TR	2,63 ms
TE	1,02 ms
Flip-Winkel	30°
Effektive Schichtdicke	1 mm
Zeitliche Auflösung	1,61 s
Parallele Bildgebung	GRAPPA (Beschleunigungsfaktor 4) Partial Fourier 6/8
FOV	400 x 260 mm
Voxelgröße	0,5 x 0,5 x 1 mm <sup>3</sup>

#### 4.4. Digitale Subtraktionsangiographie

Bei der DSA wird eine native Maskenaufnahme von einer Kontrastmittelaufnahme subtrahiert und ermöglicht damit im Röntgenkontrastbild die selektive zweidimensionale Darstellung einzelner arterieller Gefäßabschnitte.

Für die Durchführung der Katheterangiographien wurden sowohl ein Flachdetektor-Angiographiesystem (ALLURA Xper FD20, Philips Healthcare, Eindhoven, Niederlande) sowie ein Durchleuchtungssystem (MultiDiagnost Eleva, Philips Healthcare, Eindhoven, Niederlande) verwendet. Zur Darstellung der arteriellen Gefäße des Beckens und der peripheren Extremitäten wurde zunächst die Arteria femoralis mittels Seldinger-Technik retrograd punktiert. Anschließend wurde durch eine 4-French-Schleuse (Flexor<sup>®</sup>Check-Flo<sup>®</sup>, Cook Medical Inc., Bloomington, USA) ein 4-French-Pigtailkatheter (Royal Flush<sup>®</sup>, Cook Medical Inc., Bloomington, USA) eingeführt und dieser in die Aorta abdominalis bis etwa 3 cm proximal der Aortenbifurkation vorgeschoben. Mittels eines automatischen Hochdruck-Kontrastmittelinjektors (ILLUMENA, Covidien, Mansfield, USA) wurde nun jodhaltiges Imerol Röntgenkontrastmittel (Imeron 350<sup>®</sup>, Bracco Imaging, Mailand, Italien) intraarteriell appliziert. Die Menge des insgesamt verwendeten Kontrastmittels pro Patient lag in Abhängigkeit des Gefäßstatus bei etwa 100 bis 200 ml.

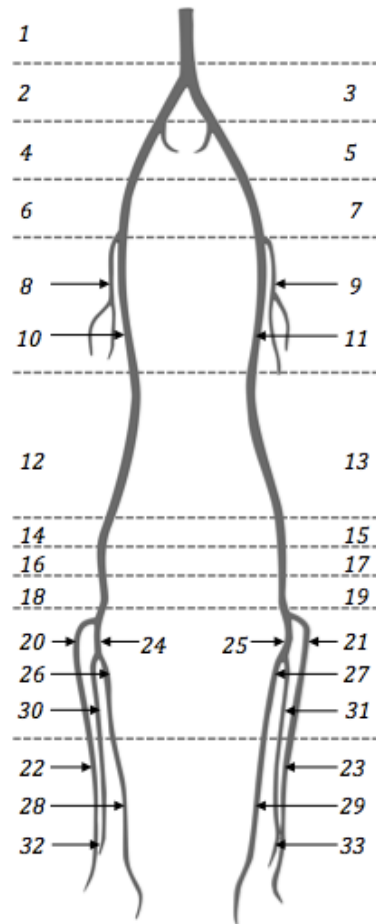
Für die Darstellung der Beckengefäßregion erfolgte eine Summationsaufnahme in zwei

Ebenen (biplane 30°-RAO (Rechts Anterior Oblique) / LAO (Links Anterior Oblique) - Darstellung). Die Abbildung der Oberschenkel-, Popliteal-, Unterschenkel- sowie der Fußgefäße erfolgte als uniplane Summationsaufnahme im anterior-posterioren Strahlengang.

#### **4.5. Bildevaluation und –analyse**

Als primärer Endpunkt der vorliegenden Studie wurde die Bestimmung der diagnostischen Aussagekraft (Sensitivität, Spezifität, Diagnostische Genauigkeit) der QISS-MRA- und der CE-MRA-Sequenz in Bezug auf die Detektion signifikanter arterieller Stenosen ( $\geq 50\%$  Lumeneinengung) im Vergleich zur digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) als Referenzstandard sowie die Bewertung der subjektiven Bildqualität der einzelnen MRA-Sequenzen definiert.

Zunächst wurde dazu eine Gefäßkarte für jeden Studienteilnehmer und jede Untersuchungsmethode (für jede MRA-Sequenz sowie zusätzlich für die DSA-Untersuchung als Referenzstandard) erstellt (Abb. 4), in der folgende 33 Gefäßsegmente definiert wurden: Segment 1, Aorta abdominalis; Segmente 2 und 3, jeweils rechte und linke A. iliaca communis (AIC); Segmente 4 und 5, jeweils rechte und linke A. iliaca externa (AIE); Segmente 6 und 7, jeweils rechte und linke A. femoralis communis (AFC); Segmente 8 und 9, jeweils rechte und linke A. profunda femoris (AFP); Segmente 10 und 11, jeweils proximale Hälfte der rechten und linken A. femoralis superficialis (AFS); Segmente 12 und 13, jeweils distale Hälfte der rechten und linken A. femoralis superficialis; Segmente 14 bis 19, jeweils proximale, mittlere und distale rechte und linke A. poplitea (AP); Segmente 20 und 21, jeweils proximale rechte und linke A. tibialis anterior (ATA); Segmente 22 und 23, jeweils proximale rechte und linke A. tibialis anterior; Segmente 24 und 25, jeweils rechter und linker Truncus tibiofibularis (TTF); Segmente 26 und 27, jeweils proximale rechte und linke A. tibialis posterior (ATP); Segmente 28 und 29, jeweils distale rechte und linke A. tibialis posterior; Segmente 30 und 31, jeweils proximale rechte und linke A. fibularis (AF); Segmente 32 und 33, jeweils distale rechte und linke A. fibularis.



**Abb.4** Gefäßkarte des peripheren arteriellen Gefäßsystems

Die Bilddaten sämtlicher Gefäßsegmente wurden anschließend in einem verblindeten Reading von zwei fachkundigen Radiologen (7 und 14 Jahre Erfahrung in der Beurteilung von MRA-Daten) unabhängig voneinander an einer MMWP Workstation (Siemens AG, Erlangen) unter Verwendung einer herkömmlichen 3D-Rekonstruktionssoftware beurteilt. Die Datensätze wurden hierzu zunächst anonymisiert und randomisiert. Die Untersucher hatten keine Information bezüglich der klinischen Patientendaten und der jeweiligen Krankengeschichte. Anschließend wurden für die DSA- und MRA-Untersuchung jeweils das Vorliegen einer signifikanten arteriellen Stenose (definiert als  $\geq 50\%$  diametraler Lumeneinengung) sowie zusätzlich für die MRA die subjektive Bildqualität für jedes Gefäßsegment bewertet. Bei abweichender Beurteilung der beiden Untersucher hinsichtlich des Vorliegens einer signifikanten (50-100%) oder nicht-signifikanten ( $< 50\%$ ) Gefäßstenose in der MRA wurde eine Übereinkunft in einem zusätzlichen Konsensus-Reading getroffen.



Gefäßsegmente mit Stent wurden von der statistischen Analyse ausgenommen und gingen nicht in die Berechnung der diagnostischen Aussagekraft ein.

Die Evaluation der Bildqualität erfolgte anhand einer 4-Stufen-Likert-Skala: 1 = sehr gut (sehr homogenes Gefäß-Signal, keine Unschärfe-Artefakte), 2 = gut (gutes und homogenes Gefäß-Signal, leichte Unschärfe-Artefakte), 3 = ausreichend (mäßiges und inhomogenes Gefäß-Signal, leichte Unschärfe-Artefakte) und 4 = nicht-diagnostisch (Gefäßgrenzen nicht beurteilbar). Bei Befund einer nicht-diagnostischen Bildqualität in einem Segment wurde die zugrunde liegende Ursache der unzureichenden Bildqualität beschrieben.

Den Untersuchern standen für die Beurteilung der Gefäßabschnitte anhand des MRA-Bilddatensatzes sowohl die Quellbilder der einzelnen Sequenzen, sowie multiplanar reformatierte Rekonstruktionen (MPRs) und Maximumintensitätsprojektionen (MIPs) zur Verfügung. Die Beurteilung der Bildqualität der CE-MRA erfolgte im Becken- und Oberschenkelbereich anhand der TimCT-MRA-Bilddaten, im Unterschenkelbereich anhand der TimCT-MRA- sowie zusätzlich der zeitaufgelösten TWIST-MRA-Bilddaten.

Die Beurteilung der Gefäßabschnitte der DSA-Bilddaten erfolgte durch einen erfahrenen Radiologen anhand statischer sowie dynamischer Summationsaufnahmen etwa zwei Monate vor den MRA-Readings.

#### **4.6. Statistische Analyse**

Die Daten zur Bildqualität von QISS-MRA und CE-MRA sind als Median mit Interquartilsabstand angegeben und wurden mittels multinomaler logistischer Regression für jedes Gefäßsegment verglichen. Die Bildqualität wurde dafür in „diagnostisch“ (mindestens ausreichende Bildqualität) und „nicht-diagnostisch“ eingeteilt und für jedes Gefäßsegment mittels logistischer Regression analysiert. Zusätzlich wurde die durchschnittliche Bildqualität der QISS-MRA und CE-MRA beider Untersucher zusammen für jedes Gefäßsegment, für drei Gefäßregionen (Beckenregion, Segmente 1 bis 7; Oberschenkelregion, Segmente 8 bis 19; Unterschenkelregion, Segmente 20 bis 33) sowie für die Gesamtheit aller

Gefäßsegmente als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben und mittels T-Test für verbundene Stichproben verglichen. Segmente mit Stents wurden bei der statistischen Analyse der Bildqualität ausgenommen.

Zur Beurteilung der Interreader-Reliabilität wurde Cohens Kappa-Koeffizient berechnet. Kappa-Werte über 0,8 wurden dabei als annähernd vollkommene Konkordanz, zwischen 0,61 und 0,8 als wesentliche Konkordanz und zwischen 0,41 und 0,6 als moderate Konkordanz betrachtet.

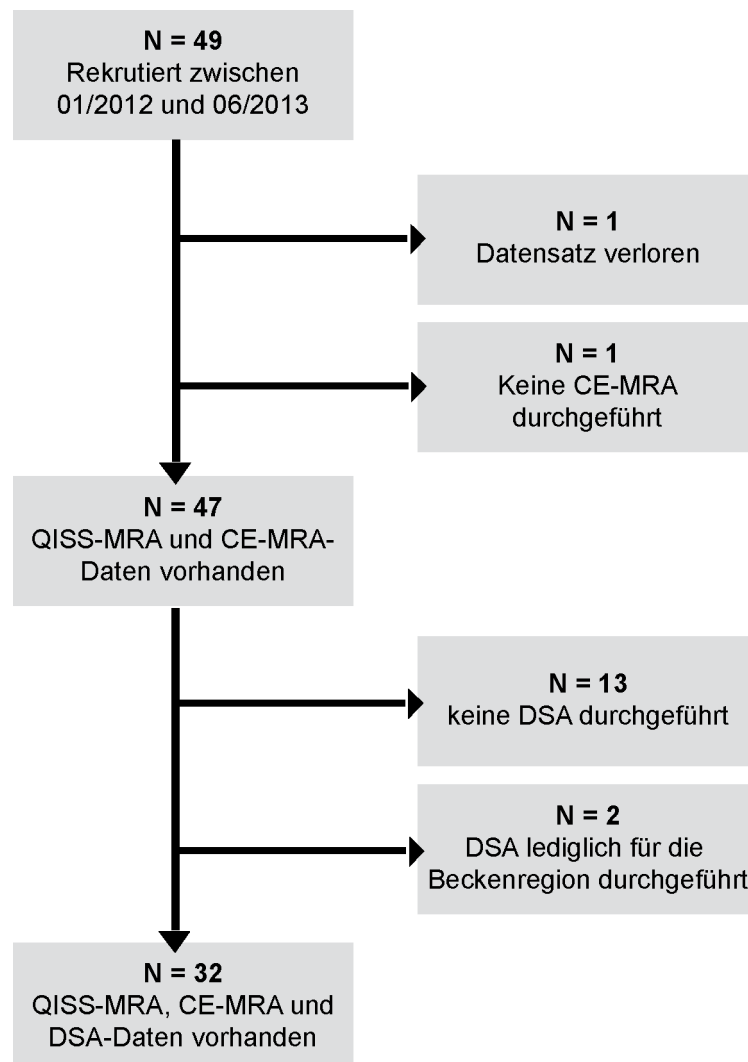
Diagnostische Genauigkeit, Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert für die Detektion von nicht-signifikanten (<50%) versus signifikanten (50-100%) Stenosen wurden anhand aller Segmente mit diagnostischer Bildqualität unter Verwendung der DSA als Referenzstandard berechnet und jeweils in Prozent mit 95%-Konfidenzintervall angegeben. Die Berechnung der Korrelation zwischen wiederholten Beobachtungen (Segmente und/oder Reader) eines jeden Patienten basiert auf dem General Estimating Equations (GEE)-Verfahren. Segmente mit Stents oder mangelnder Beurteilbarkeit in der DSA gingen nicht in die Analyse der diagnostischen Aussagekraft ein.

Ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde für die statistische Signifikanz angenommen.

Für die Durchführung der statistischen Analysen wurde die Statistik-Software SPSS (Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL) sowie SAS (Version 9.2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) verwendet.

## 5. Ergebnisse

Ursprünglich konnten 49 Patienten über einen Zeitraum von 18 Monaten für die Studie rekrutiert werden. Bei einem Patienten ging aufgrund eines Archivierungsfehlers der MRA-Datensatz verloren und bei einem Patienten konnte die CE-MRA wegen des fehlenden Kreatinin-Laborwerts nicht ausgeführt werden. Bei dreizehn Patienten erfolgte im Anschluss an die MRA keine weitere Katheterangiographie, bei zwei Patienten lediglich eine DSA der Beckenarterien. Bei den übrigen 32 Patienten konnten alle vorgesehenen MRA- und DSA-Untersuchungen sämtlicher Gefäßetagen gemäß Studienprotokoll durchgeführt werden (Abb. 5).

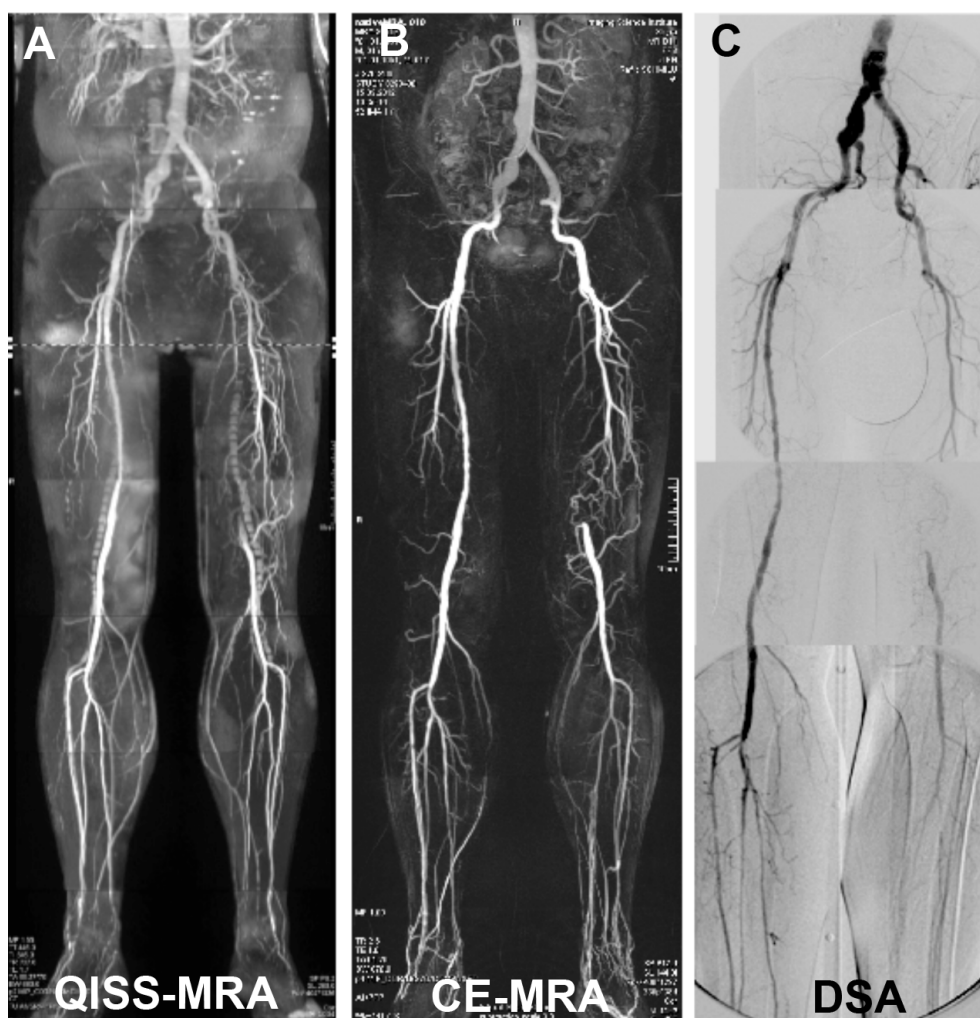


**Abb.5** Patientenrekrutierung und Stichprobenerhebung

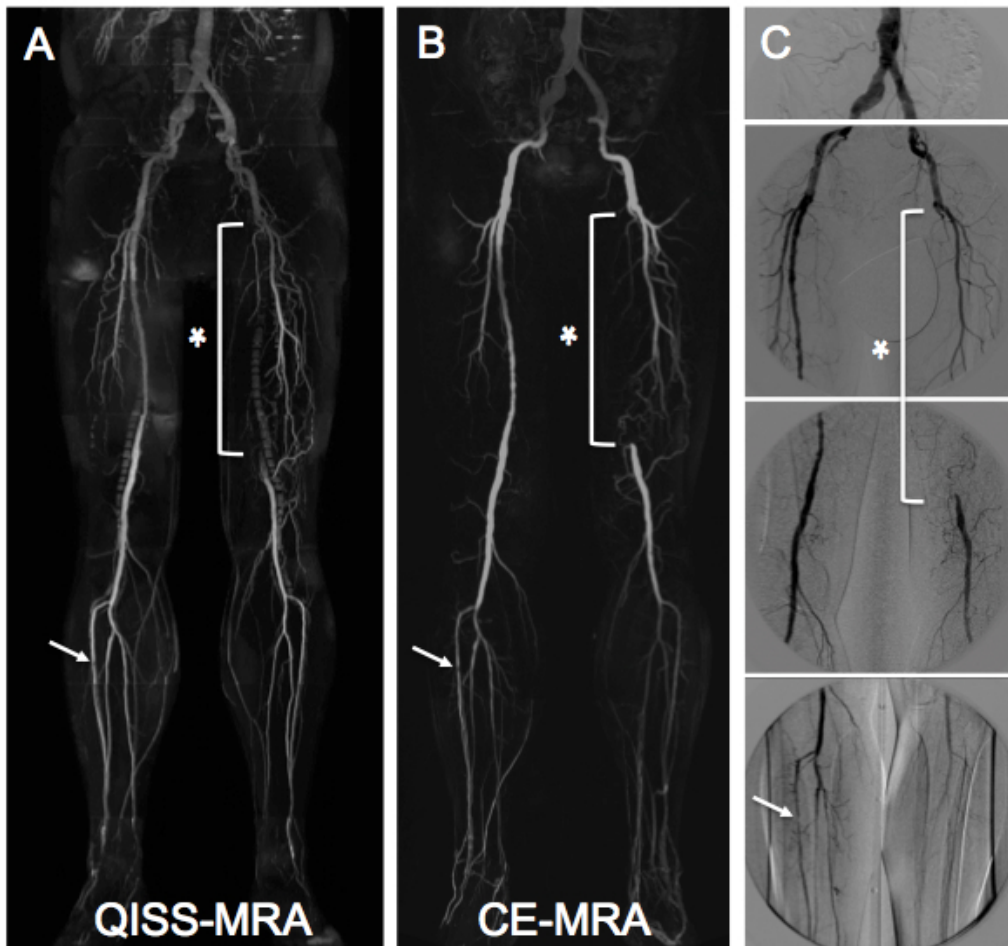
Bei einer durchschnittlichen Herzfrequenz der Studienteilnehmer von  $76 \pm 14,2$  Schlägen pro Minute (47 – 91 Schläge pro Minute) betrug die Akquisitionsdauer der QISS-MRA vom Beginn des ersten Schichtblocks bis zum Ende des letzten Schichtblocks durchschnittlich 22,2 Minuten (16 – 34,4 Minuten). Die Akquisitionsdauer der CE-MRA betrug durchschnittlich 13,7 Minuten (8 – 24 Minuten). Bei 30 Patienten erfolgte die Katheterangiographie durchschnittlich 14 Tage (1 – 55 Tage) nach der MRA-Untersuchung. Bei zwei Patienten wurde eine diagnostische Katheterangiographie 60 und 76 Tage vor der MR-Angiographie ausgeführt.

Schließlich wurden QISS-MRA sowie CE-MRA hinsichtlich der subjektiven Bildqualität sowie QISS-MRA und CE-MRA im Vergleich zu der DSA hinsichtlich ihrer diagnostischen Aussagekraft bewertet.

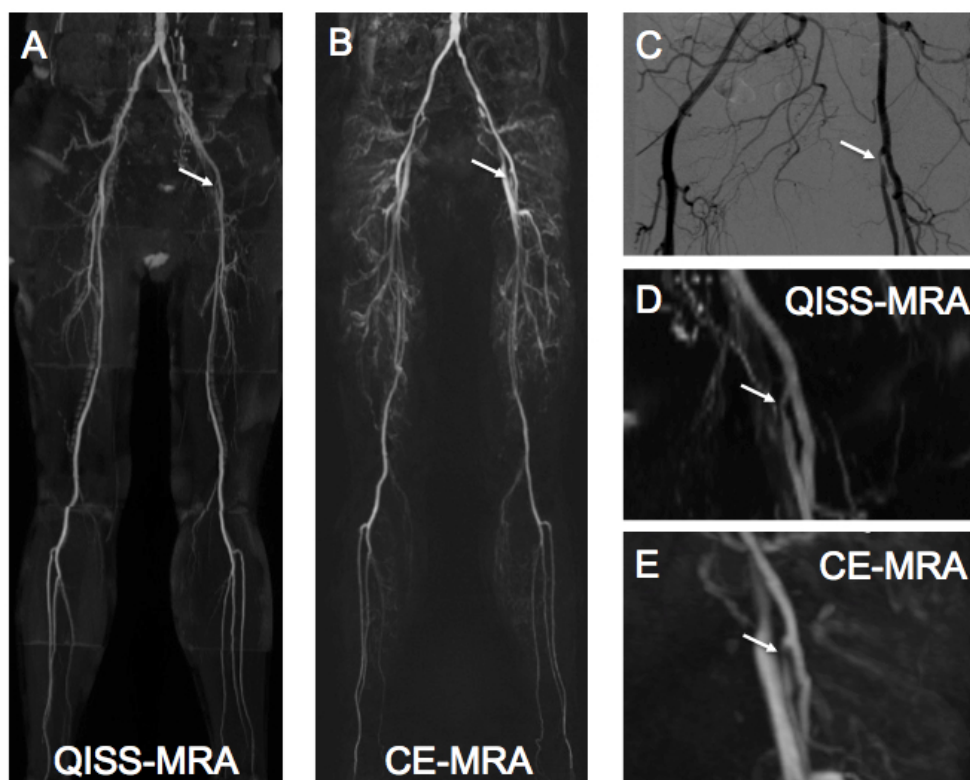
Ausgewählte klinische Bildbeispiele für QISS-MRA und CE-MRA sind in Abbildung 6 bis 8 dargestellt.



**Abb.6** QISS-MRA (A), CE-MRA (B) und DSA (C) im intra-individuellen Vergleich bei einem 61-jährigen Patienten mit kollateralisierter Okklusion der linken A. femoralis. Insgesamt zeigte sich hier eine sehr gute Übereinstimmung beider MRA-Techniken für das gesamte periphere Gefäßsystem.



**Abb.7** QISS-MRA (A), CE-MRA (B) und DSA (C) im intra-individuellen Vergleich bei einer 66-jährigen Patientin mit Okklusion der linken A. femoralis superficialis (\*) sowie einer Stenose rechten proximalen A. tibialis anterior (↘). Ausgeprägte venöse Überlagerungen traten bei der QISS-MRA häufig auf, führten jedoch nicht zu einer Verminderung der subjektiven Bildqualität.



**Abb.8** QISS-MRA (A,D), CE-MRA (B,E) und DSA (C) im intra-individuellen Vergleich bei einem 66-jährigen Patienten mit Okklusion der linken A. femoralis superficialis (↘). Es zeigte sich hier die venöse Überlagerung bei der CE-MRA ausgeprägter als bei der QISS-MRA.

## 5.1. Bildqualität

Alle Gefäßsegmente mit Stent (29 von 1056 Segmente; 2,7%) wurden von der statistischen Analyse der Bildqualität von QISS-MRA und CE-MRA ausgeschlossen. Insgesamt konnten für alle 32 Patienten insgesamt 96 Gefäßregionen, 64 Gliedmaßen sowie 1027 Gefäßsegmente in die statistische Analyse einbezogen werden.

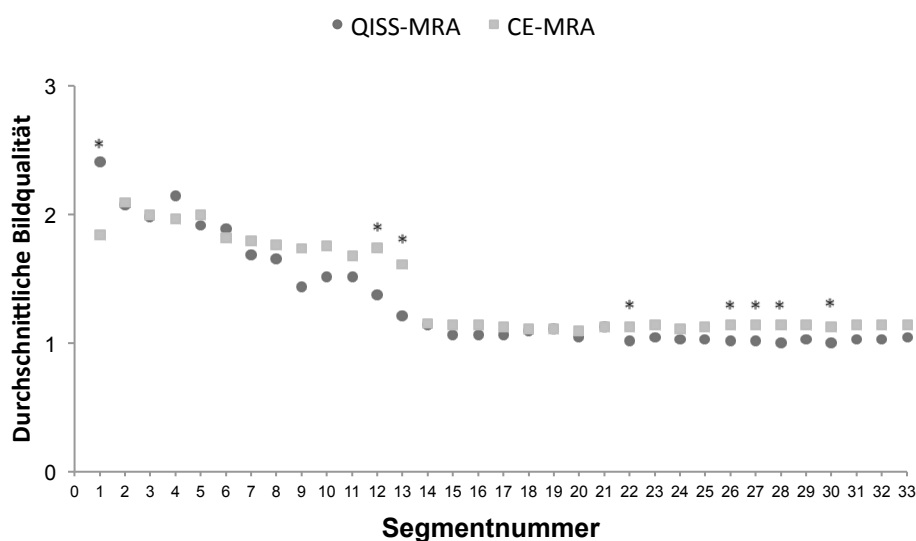
Insgesamt betrug die durchschnittliche Bildqualität bei der QISS-MRA  $1,37 \pm 0,28$  und bei der CE-MRA  $1,30 \pm 0,17$  ( $p=0,24$ ). Hinsichtlich der durchschnittlichen Bildqualität der QISS-MRA im Vergleich zur CE-MRA für die Becken-, Oberschenkel- und Unterschenkelregion waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zu verzeichnen, wenngleich die Bildqualität der QISS-MRA in der Ober- und Unterschenkelregion tendenziell signifikant höher beurteilt wurde ( $p=0,064$ ,  $p=0,052$ ; Tab. 6). Der Vergleich der Bildqualität beider MRA-Techniken auf Segmentebene ergab signifikante Unterschiede in acht von 33 Segmenten (Abb. 9). Bei der Beurteilung der distalen Aorta wies die QISS-MRA im Vergleich zu der CE-MRA eine statistisch signifikant geringere Bildqualität auf, während sich in den Bereichen der A. femoralis superficialis, der A. tibialis anterior und posterior sowie der A. fibularis die QISS-MRA eine statistisch signifikant höhere Bildqualität ergab (Abb. 9, Tab. 7).

**Tab.6**

*Durchschnittliche Bildqualität von QISS-MRA und CE-MRA nach Gefäßregion (für beide Untersucher zusammen)*

	QISS-MRA	CE-MRA	p-Wert
Becken (Segmente 1 bis 7)	$2,05 \pm 0,56$	$1,93 \pm 0,64$	0,42
Oberschenkel (Segmente 8 bis 19)	$1,25 \pm 0,29$	$1,38 \pm 0,28$	0,064
Unterschenkel (Segmente 20 bis 33)	$1,03 \pm 0,1$	$1,13 \pm 0,24$	0,053





**Abb.9** Durchschnittliche Bildqualität von QISS-MRA und CE-MRA über alle Gefäßsegmente (1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = ausreichend, 4 = nicht-diagnostisch). \* statistisch signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ )

**Tab.7**

**Vergleich der Bildqualität der einzelnen Gefäßsegmente**

	QISS-MRA	CE-MRA	p-Wert
Aorta	2 (2,3)	2 (1,2)	0,004 <sup>a</sup>
AIC + AIE	2 (1,2)	2 (1,2)	0,994
AFC	1 (1,2)	2 (1,2)	0,408
AFP + AFS	1 (1,2)	2 (1,2)	0,007 <sup>b</sup>
AP	1 (1,1)	1 (1,1)	0,226
ATA	1 (1,1)	1 (1,1)	0,170
TTF	1 (1,1)	1 (1,1)	0,024 <sup>b</sup>
ATP	1 (1,1)	1 (1,1)	0,008 <sup>b</sup>
AF	1 (1,1)	1 (1,1)	0,020 <sup>b</sup>

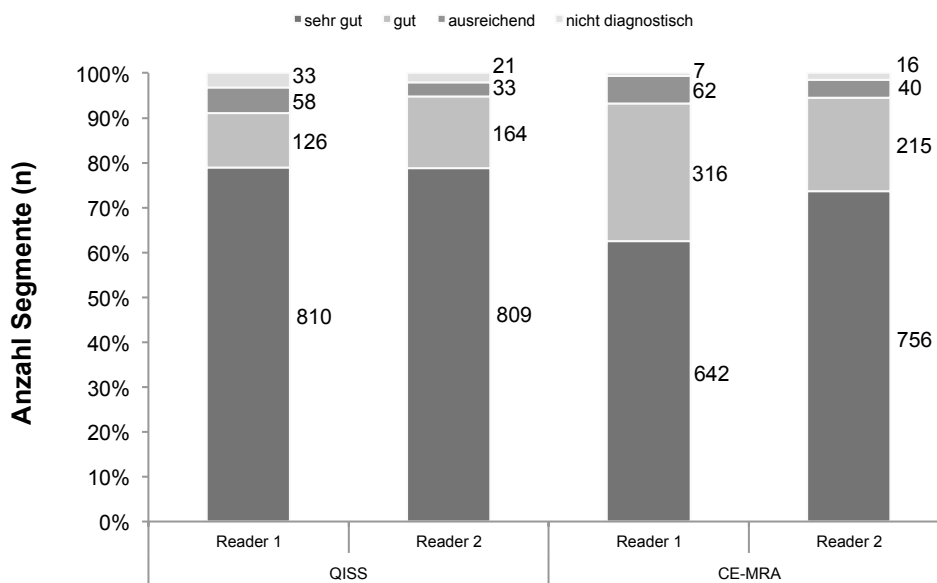
Angabe als Median mit Interquartilsabstand.

<sup>a</sup> signifikant höhere Bildqualität bei der CE-MRA

<sup>b</sup> signifikant höhere Bildqualität bei der QISS-MRA

AIC: A. iliaca communis; AIE: A. iliaca externa; AFC: A. profunda femoralis; AFP: A. femoralis; AFS: A. femoralis superficialis; AP: A. poplitea; ATA: A. tibialis anterior; TTF: Truncus tibiofibularis; ATP: A. tibialis posterior; AF: A. fibularis.

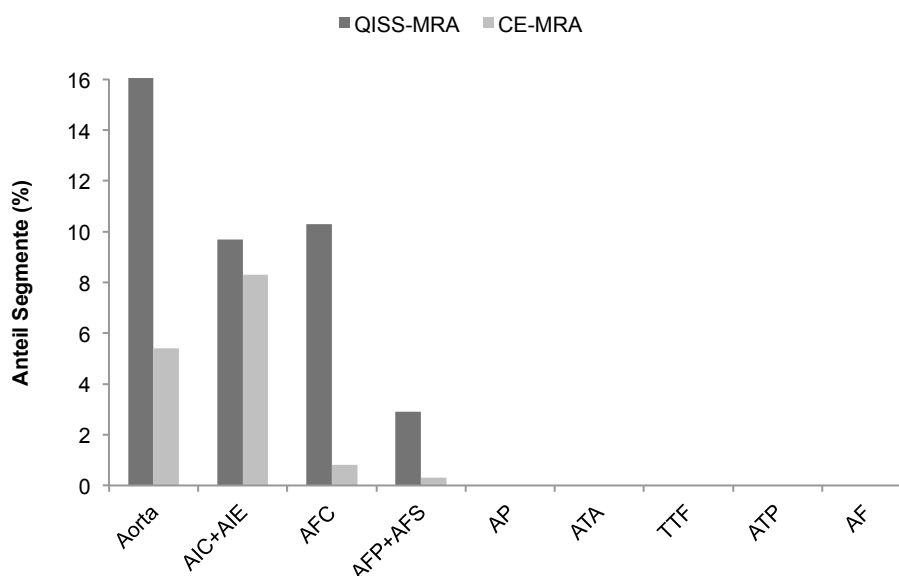
Im Vergleich der Bildqualität von QISS-MRA gegenüber CE-MRA wiesen bei der QISS-MRA insgesamt mehr Segmente eine sehr gute Bildqualität (Untersucher 1: 78,9% (810/1027) gegenüber 62,5% (642/1027); Untersucher 2: 78,8% (809/1027) gegenüber 73,6% (756/1027) auf, jedoch wurden anteilig auch mehr Segmente als nicht-diagnostisch beurteilt (Untersucher 1: 3,2% (33/1027) gegenüber 0,7% (7/1027); Untersucher 2: 2,0% (21/1027) gegenüber 1,6% (16/1027);  $p=0,60$ ; Abb. 10).



**Abb.10** Bildqualität von QISS-MRA und CE-MRA

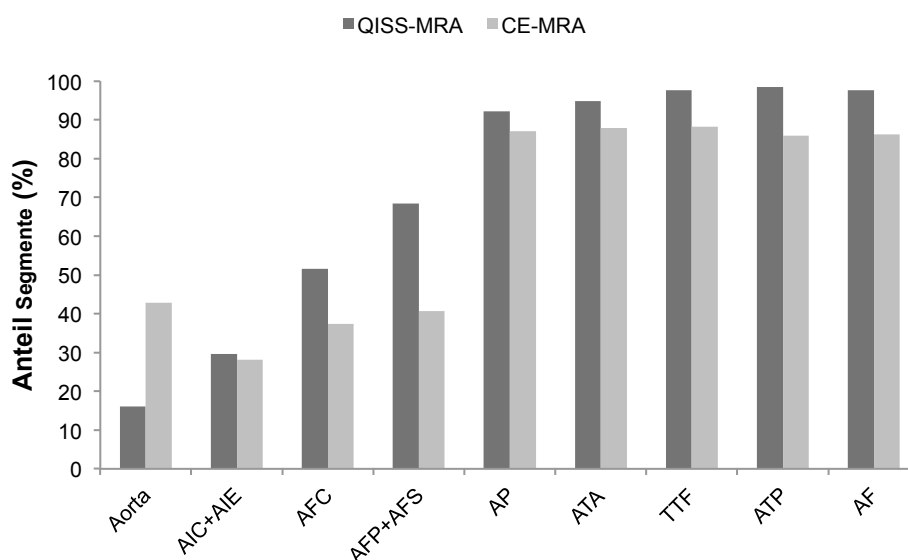
Bei der QISS-MRA lag bei 15 Patienten (46,9%) mindestens ein Gefäßsegment mit nicht-diagnostischer Bildqualität vor, während dies bei der CE-MRA bei 5 Patienten (15,6%) der Fall war.

Im Konsensus-Reading für die Detektion von Stenosen wurden 2,7% (28/1027) der Gefäßsegmente bei der QISS-MRA als nicht beurteilbar aufgrund unzureichender Bildqualität bewertet. Von diesen Gefäßsegmenten fanden sich 82,1% (23/28) in der Beckenregion (Segmente 1 bis 7), 17,9% (5/28) in der Oberschenkelregion (Segmente 8 bis 19) und keines in der Unterschenkelregion (Segmente 20 bis 33). Die genaue Verteilung über die einzelnen Gefäßetagen von Segmenten mit nicht diagnostischer Bildqualität sowie von Segmenten mit sehr guter Bildqualität bei der QISS-MRA und der CE-MRA ist in Abbildung 11 und 12 dargestellt.



**Abb.11** Verteilung der Segmente mit nicht diagnostischer Bildqualität bei QISS-MRA und CE-MRA (für beide Untersucher zusammen).

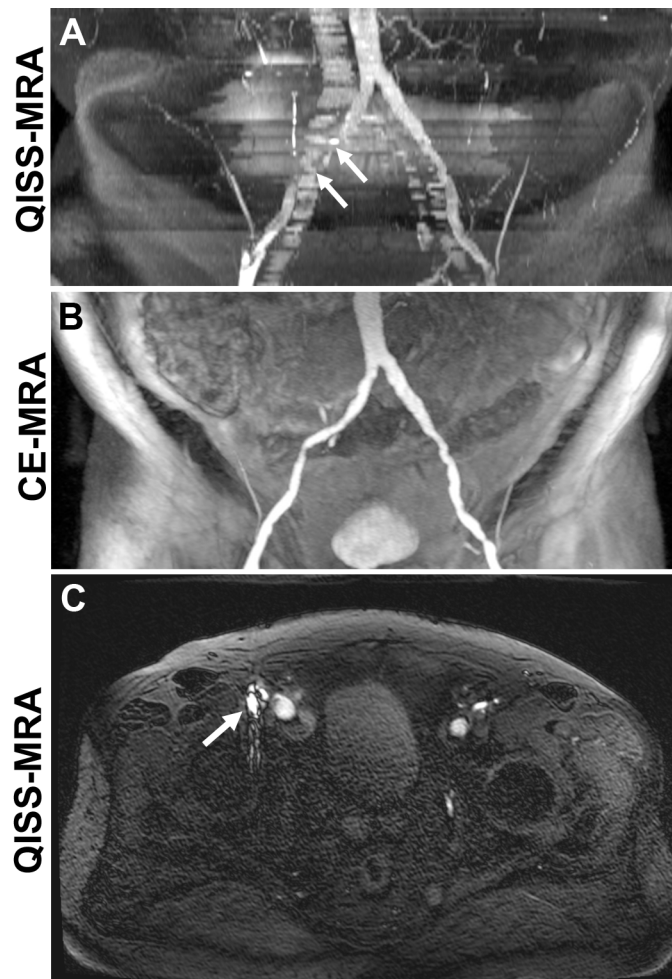
AIC: A. iliaca communis; AIE: A. iliaca externa; AFC: A. femoralis; AFP: A. profunda femoris; AFS: A. femoralis superficialis; AP: A. poplitea; ATA: A. tibialis anterior; TTF: Truncus tibiofibularis; ATP: A. tibialis posterior; AF: A. fibularis



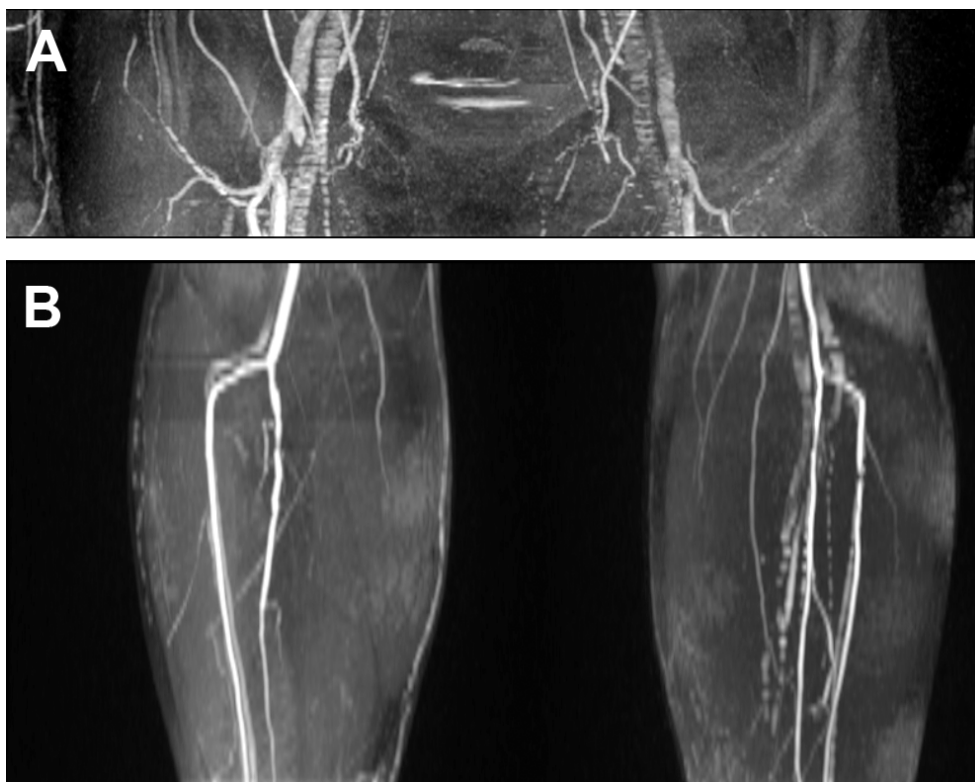
**Abb.12** Verteilung der Segmente mit sehr guter Bildqualität bei QISS-MRA und CE-MRA (für beide Untersucher zusammen).

AIC: A. iliaca communis; AIE: A. iliaca externa; AFC: A. femoralis; AFP: A. profunda femoris; AFS: A. femoralis superficialis; AP: A. poplitea; ATA: A. tibialis anterior; TTF: Truncus tibiofibularis; ATP: A. tibialis posterior; AF: A. fibularis.

Ursächlich für nicht-diagnostische Bildqualität bei der QISS-MRA waren bei sämtlichen 28 Segmenten (100%) Off-Resonance-Artefakte (Abb.13). Bei fünf dieser 28 Segmente (17,9%) traten zusätzlich Gefäßsignalverluste auf, welche vermutlich auf eine inadäquate EKG-Triggerung bei der Datenakquisition zurückzuführen waren. Venöse Überlagerungen waren bei der QISS-MRA häufig zu beobachten, hatten jedoch keine Auswirkungen auf die Beurteilbarkeit des arteriellen Signals und führten damit nicht zu einer Verminderung der subjektiven Bildqualität (Abb.14).



**Abb.13** Patient mit nicht-diagnostischer Bildqualität (Doppelpfeil) der QISS-MRA (A) im Vergleich zu der CE-MRA (B). Ursächlich sind Off-Resonance-Artefakte (Pfeil) in den Segmenten der rechten A. iliaca communis und A. femoralis communis (C) aufgrund lokaler  $B_0$ -Inhomogenitäten.



**Abb.14** Venöse Überlagerungen bei der QISS-MRA im Bereich Iliakal- (A) und der Unterschenkelgefäße (B). Die Beurteilung des arteriellen Signals wurde hierdurch nicht beeinträchtigt.

Bei der CE-MRA wurde bei der Beurteilung der Bilddaten im Konsensusverfahren die Bildqualität von 1,3% (13/1027) der Gefäßsegmente als nicht-diagnostisch beurteilt, wobei hier bei 11 Segmenten ein ungenügender Gefäßkontrast sowie bei zwei Segmenten eine venöse Überlagerung ursächlich war. Insgesamt wurden im Konsensusverfahren bei der QISS-MRA im Vergleich zu der CE-MRA mehr Gefäßsegmente als nicht beurteilbar bewertet (2,7% versus 1,3%;  $p=0,20$ ).

Die Interreader-Reliabilität in der Beurteilung der Bildqualität ergab mit einem Kappa-Wert von  $\kappa = 0,54$  (95%-Konfidenzintervall: 0,48 – 0,59) für die QISS-MRA sowie von  $\kappa = 0,41$  (95%-Konfidenzintervall: 0,36 – 0,46) für die CE-MRA eine moderate Übereinstimmung. Insgesamt wichen die Untersucher bei der Beurteilung der Bildqualität der QISS-MRA im Vergleich zur CE-MRA in 76/1027 Segmenten (7,4%) versus 246/1027 Segmenten (24%) voneinander ab. Hierbei unterschieden sich die

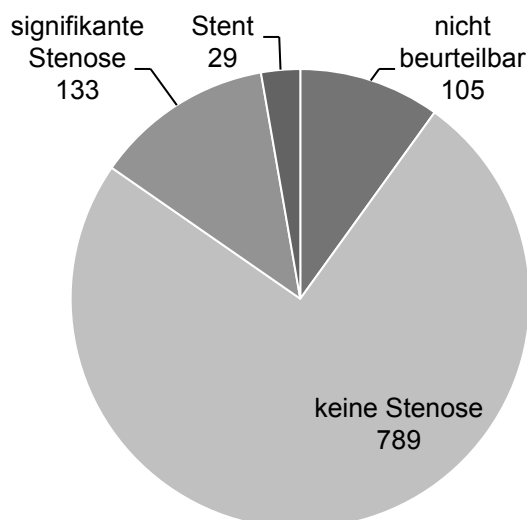
Untersucher besonders häufig in der Beurteilung von Segmenten mit sehr guter Bildqualität bei der CE-MRA (114/246 Segmente; 46,3%). In der Beurteilung von Segmenten mit nicht diagnostischer Bildqualität unterschieden sich die Untersucher bei der QISS-MRA im Vergleich zu der CE-MRA bei 12 versus 9 Segmenten.

## 5.2. Diagnostische Genauigkeit

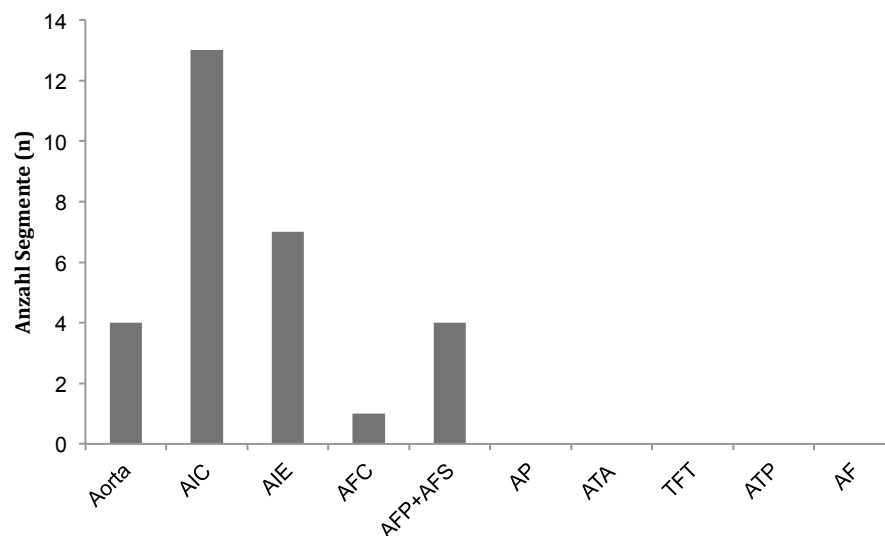
Von den insgesamt 1056 ausgewerteten Gefäßsegmenten, die mittels DSA untersucht wurden, zeigten 951 (90,1%) eine zur Beurteilung ausreichende Bildqualität (Abb. 15).

Von diesen Segmenten wiesen 29 bei insgesamt zwölf Patienten einen Stent auf und wurden damit bei der Berechnung der diagnostischen Genauigkeit nicht berücksichtigt.

25 der 29 Segmente mit Stent (86,2%) fanden sich in der Beckenregion (Segmente 1 bis 7) und (13,8%) vier Segmente in der Oberschenkelregion (Segmente 8 bis 19). Die Verteilung der Segmente mit Stent über die einzelnen Gefäßetagen ist in Abbildung 16 dargestellt. In 133 der übrigen 922 (14,4%) Segmente wurde eine signifikante Stenose ( $\geq 50\%$  Lumeneinengung) diagnostiziert.



**Abb.15** Beurteilung sämtlicher Gefäßsegmente (n=1056) mittels digitaler Subtraktionsangiographie

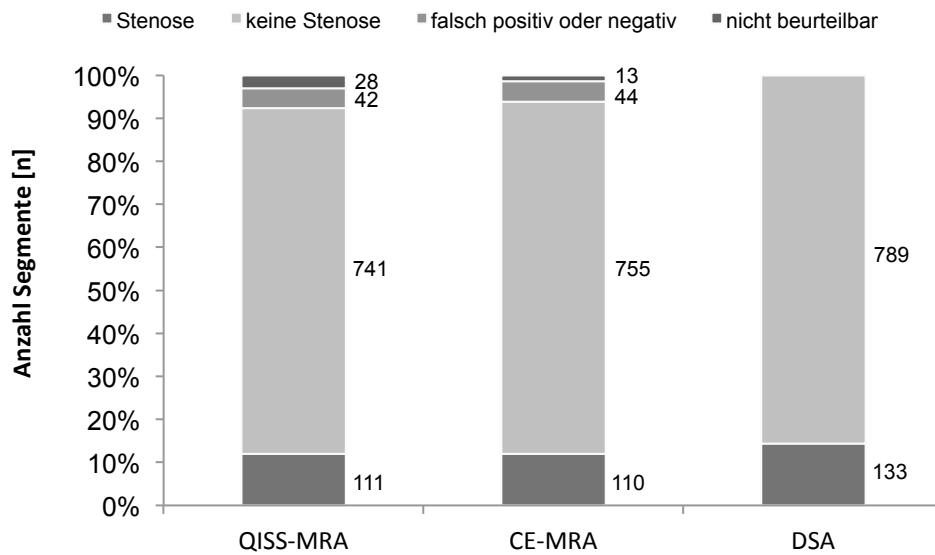


**Abb.16** Verteilung der Gefäßsegmente mit Stent (n=29).

AIC: *A. iliaca communis*; AIE: *A. iliaca externa*; AFC: *A. femoralis*; AFP: *A. profunda femoris*; AFS: *A. femoralis superficialis*; AP: *A. poplitea*; ATA: *A. tibialis anterior*; TTF: *Truncus tibiofibularis*; ATP: *A. tibialis posterior*; AF: *A. fibularis*.

Bei der Beurteilung der Bilddaten im Konsensusverfahren wurden im Vergleich zur DSA als Referenzstandard bei der QISS-MRA 12% der Segmente mit signifikanter Stenose ( $\geq 50\%$ ) und 80,4% der Segmente ohne signifikante Stenose ( $< 50\%$ ) korrekt identifiziert.

Bei der CE-MRA wurden 11,9% Segmente mit signifikanter Stenose und 81,9% Segmente ohne signifikante Stenose adäquat identifiziert (Abb. 17).



**Abb.17** Bestimmung des Stenosegrades bei QISS-MRA und CE-MRA im Vergleich zu allen mit der DSA beurteilbaren Segmenten (n=922)

Im Vergleich zur DSA als Referenzstandard ergab damit die Berechnung der diagnostischen Aussagekraft der QISS-MRA und CE-MRA mittels GEE-Verfahren eine Sensitivität von 83,5% (111/133) versus 82,7% (110/133) ( $p=0,80$ ), eine Spezifität von 93,9% (741/789) versus 95,7% (755/789) ( $p=0,25$ ) und eine diagnostische Genauigkeit von 92,4% (852/922) versus 93,8% (865/922) ( $p=0,35$ ) (Tab. 8).

Die Interreader-Reliabilität bei der Beurteilung des Vorliegens einer signifikanten Stenose ergab einen Kappa-Wert von  $\kappa = 0,91$  (95%-KI: 0,87 – 0,94) für die QISS-MRA sowie von  $\kappa = 0,92$  (95%-KI: 0,88 – 0,96) für die CE-MRA. Insgesamt gab es eine abweichende Beurteilung in 24/922 (2,6%) Segmenten bei der QISS-MRA und in 20/922 (2,2%) Segmente bei der CE-MRA.



**Tab.8**  
**Diagnostische Aussagekraft der QISS-MRA und CE-MRA im Vergleich zur DSA als Referenzstandard**

	QISS-MRA			CE-MRA		
	Reader 1	Reader 2	Konsensus	Reader 1	Reader 2	Konsensus
Sensitivität	77.4% (67.8% - 84.9%)	79.0% (69.3% - 86.2%)	83.5% (75.4% - 89.3%)	77.4% (68.0% - 84.8%)	75.2% (66.5% - 82.2%)	82.7% (75.6% - 88.1%)
Spezifität	93.8% (90.8% - 95.8%)	93.8% (91.3% - 95.6%)	93.9% (91.0% - 95.9%)	96.6% (93.5% - 98.2%)	95.9% (93.5% - 97.5%)	95.7% (92.7% - 97.5%)
Diagnostische Genauigkeit	91.4% (88.4% - 93.7%)	91.7% (88.6% - 94.0%)	92.4% (89.5% - 94.6%)	93.8% (91.0% - 95.8%)	93.0% (90.4% - 94.9%)	93.8% (91.3% - 95.7%)
PPW	67.8% (58.1% - 76.1%)	68.2% (59.1% - 76.0%)	69.8% (61.1% - 77.3%)	79.2% (67.3% - 87.6%)	75.8% (66.0% - 83.5%)	76.4% (65.9% - 84.5%)
NPW	96.1% (94.1% - 97.4%)	96.4% (94.4% - 97.7%)	97.1% (95.5% - 98.2%)	96.2% (94.4% - 97.5%)	95.8% (94.1% - 97.1%)	97.0% (95.6% - 98.0%)

Angaben in Prozent mit 95%-Konfidenzintervall (PPW: Positiver prädiktiver Wert; NPW: Negativer prädiktiver Wert)



## 6. Diskussion

In der vorliegenden prospektiven Studie wurde die native EKG-gesteuerte QISS-MRA zur Darstellung peripherer Arterien in der Diagnostik der fortgeschrittenen pAVK bei 3 Tesla erfolgreich angewendet.

Es bestand im Vergleich zur CE-MRA kein signifikanter Unterschied bezüglich Sensitivität, Spezifität und diagnostischer Genauigkeit ( $p > 0,05$ ). Die QISS-MRA zeigte sich der CE-MRA hinsichtlich der Sensitivität leicht überlegen. Zudem zeigten sich im Vergleich der Bildqualität von QISS-MRA und CE-MRA in der Becken-, Oberschenkel- und Unterschenkelregion sowie auch insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede. Tendenziell wurde die Bildqualität der QISS-MRA im Vergleich zu der CE-MRA besonders im Bereich der Unterschenkel besser beurteilt ( $p = 0,053$ ). Trotz der insgesamt durchaus sehr guten Ergebnisse der QISS-MRA wurde doch deren Bildqualität im Vergleich zur CE-MRA bei einer größeren Anzahl an Segmenten als nicht-diagnostisch bewertet. Insgesamt wiesen 2,7% der Segmente bei der QISS-MRA nicht-diagnostische Bildqualität auf, wovon besonders die Abdominal- und Beckenregion betroffen waren. Zudem wurden bei lediglich 53,1% der Patienten sämtliche Gefäßsegmente mit durchgehend ausreichend diagnostischer Bildqualität beurteilt.

Die chronische Niereninsuffizienz stellt eine übliche Komorbidität mit einer geschätzten Prävalenz von bis zu 40% unter pAVK-Patienten dar.<sup>1,2,26</sup> Die Annahme, dass das Auftreten einer nephrogenen systemischen Fibrose bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit der Applikation gadoliniumhaltiger Kontrastmittel assoziiert sein könnte, hat in den letzten Jahren die Entwicklung kontrastmittelfreier Magnetresonanzangiographie (NC-MRA)-Techniken vorangetrieben.<sup>66</sup> Seither stehen verschiedene NC-MRA-Sequenzen zur Bildgebung in der Diagnostik der pAVK zur Verfügung.<sup>70</sup> Wenn bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Untersuchung mittels der etablierten CE-MRA-Technik kontraindiziert ist, stellt die kontrastmittelfreie QISS-MRA aktuell eine sehr vielversprechende Alternative im

Bereich der MR-Angiographie dar und zeigt im Vergleich zu anderen NC-MRA-Methoden sehr gute Ergebnisse.

Die Angaben zur diagnostischen Aussagekraft der nativen Time-of-Flight-MRA variieren deutlich. In einer Metaanalyse von Neleman et al.<sup>77</sup> zeigte die 2D-TOF-MRA in 13 Studien an insgesamt 344 Patienten eine Sensitivität zwischen 64-100% und eine Spezifität zwischen 68-96% bezüglich der konventionellen intraarteriellen DSA als Referenzstandard. Allgemeinhin zeigt die 2D-TOF-MRA in der pAVK-Diagnostik zwar relativ robuste Ergebnisse, dennoch findet sie zum aktuellen Stand aufgrund der zuvor beschriebenen Artefaktanfälligkeit im Bereich geringer Strömungsgeschwindigkeiten sowie ihrer vergleichsweise langen Akquisitionszeiten von bis zu 60 Minuten in der klinischen Routine kaum Anwendung.<sup>78</sup> Mit der QISS-MRA hingegen kann die lange Akquisitionsdauer und die Anfälligkeit für Auslöschungs- und Strömungsartefakte der Time-of-Flight-MRA vermieden werden.<sup>70</sup>

Neuere native MRA-Verfahren wie die EKG-getriggerte 3D-TSE-Sequenz „*syngo* NATIVE SPACE“ beruhen auf dem Prinzip, die Bilddaten der während der Systole hypointensen Arterien von denen der während der Diastole hyperintensiven stationären Geweben, Venen und Arterien zu subtrahieren. Hierzu muss zunächst eine Planungssequenz durchgeführt werden, um das individuelle zeitliche Blutflussprofil zu messen, anhand dessen die nötigen Triggerdelays für die systolische und die diastolische Akquisition berechnet werden können. Kritisch gestaltet sich dabei die Tatsache, dass bei uneinheitlicher Blutflussgeschwindigkeit in beiden Extremitäten die Akquisition nicht zeitgleich für beide Extremitäten durchgeführt werden kann.<sup>49</sup> Als problematisch wird auch die Untersuchung von Patienten mit Tachyarhythmien beschrieben, da hier systolische und diastolische Akquisitionsfenster nicht mehr optimal EKG-synchron getriggert werden konnten.<sup>72</sup>

Im Gegensatz zu der auf Signalsubtraktion basierenden SPACE-MRA bietet die QISS-MRA den Vorteil, dass das Quiescent-Intervall in einem weiten Herzfrequenzbereich für die Darstellung pathologisch veränderter Gefäße auch bei langsamem oder turbulentem Blutfluss anwendbar ist, ohne dass dafür jegliche Sequenzparameter an individuelle arterielle Flussgeschwindigkeiten angepasst werden müssen.<sup>10,70</sup> Dies ermöglicht eine

sehr einfache Handhabung bei der Implementierung der Sequenz in die klinische Routine und vermeidet mögliche Fehlerquellen und Zeitaufwand bei der Kalibrierung.

Zunächst wurde in ersten Studienergebnissen zur Beurteilung der SPACE-MRA bei 1,5 Tesla über ausreichende Bildqualität zur Anwendung dieser Technik in der pAVK-Diagnostik berichtet.<sup>79</sup> Neuere Studien zeigen jedoch die Empfindlichkeit der SPACE-MRA besonders für Bewegungsartefakte sowie ihre Fehleranfälligkeit bei der exakten Kalibrierung des Triggerdelays und damit ihre Unterlegenheit gegenüber der QISS-MRA in der diagnostischen Genauigkeit besonders im Bereich der Abdominal- und Beckengefäße auf.<sup>7,72</sup> Ward et al.<sup>7</sup> verglichen die QISS-MRA und die SPACE-MRA bei 1,5 T anhand von 20 pAVK-Patienten. Die Ergebnisse zeigten eine signifikant höhere Spezifität und Bildqualität der QISS-MRA gegenüber der SPACE-MRA. Letztere wies gerade im aorto-iliakalen Stromgebiet eine bedeutend geringere Bildqualität auf, da es besonders schwierig ist, in dieser Gefäßregion ein Signal mit der subtraktiven Fresh-Blood-Imaging-Technik zu erhalten.<sup>7</sup> Grund hierfür ist die Anfälligkeit der 3D-TSE-MRA für zentral im Gefäßlumen auftretende Flow Voids, die auf zu schnellen diastolischen Blutfluss zurückzuführen sind.<sup>80,81</sup> Dies kann insbesondere im Bereich der Aorta und der Iliakalgefäße aufgrund des hier kontinuierlichen diastolischen Blutflusses zu nicht-diagnostischer Bildqualität führen.<sup>54</sup>

In einer weiteren Studie von Mohrs et al.<sup>82</sup> wurde die Bildqualität der SPACE-MRA lediglich in 8% der Beckengefäßsegmente als gut oder sehr gut beurteilt. Lim et al.<sup>72</sup> beschrieben zudem eine unzureichend diagnostische Bildqualität der SPACE-MRA bei 47,2% der Patienten. Gleichmaßen beurteilten Haneder et al.<sup>83</sup> die Bildqualität der SPACE-MRA in 42,4% der Unterschenkelsegmente als nicht-diagnostisch. In der vorliegenden Studie wurden die Daten der SPACE-MRA nicht berücksichtigt, da in der ersten Übersicht des akquirierten Bildmaterials bereits deutlich war, dass sich aufgrund mangelnder Bildqualität kein klinisch-diagnostischer Zusatznutzen im Vergleich mit der QISS-MRA ergeben würde. Eine gesonderte Beurteilung der QISS-MRA im Vergleich zu der NATIVE SPACE-MRA für den Bereich der Unterschenkelgefäße auf Basis der vorliegenden Daten ist indessen aktuell Gegenstand einer Folgestudie unserer Arbeitsgruppe.

In der Zusammenschau legen diese Ergebnisse die zukünftige Entwicklung von alternativen NC-MRA-Techniken mit robusterer Bildqualität für die Bildgebung in der pAVK-Diagnostik nahe.

Die kontrastmittelfreie QISS-MRA-Sequenz für den Einsatz in der bildgebenden pAVK-Diagnostik wurde 2010 von Edelman et al.<sup>10</sup> in einer Pilotstudie mit acht Patienten bei 1,5 Tesla vorgestellt. In dieser ersten Publikation wurde die diagnostische Aussagekraft der QISS-MRA im Vergleich zu der CE-MRA als Referenzstandard beurteilt und ergab eine Sensitivität von 87.0%, eine Spezifität von 94.9%, einen positiven prädiktiven Wert (PPW) von 83.9% sowie einen negativen prädiktiven Wert (NPW) von 96%. Die in den folgenden Jahren erschienenen weiteren Studien zur diagnostischen Aussagekraft der QISS-MRA bei 1,5 Tesla zeigten eine Sensitivität von 84,9 – 98.6% und eine Spezifität von 94.6 – 96.0% stets im Vergleich zur kontrastmittelverstärkten MRA als Referenzstandard.<sup>5-8</sup> Hodnett et al. führten im Jahr 2011 erstmals zwei Studien an einem kleinen Kollektiv von fünfzehn (entspricht 279 Gefäßsegmenten) und neun (entspricht 115 Gefäßsegmenten) Patienten zum Vergleich der QISS-MRA bei 1,5 T mit der konventionellen Katheterangiographie als Referenzstandard durch. Hier zeigte sich durchgehend eine gute diagnostische Aussagekraft der QISS-MRA mit einer Sensitivität von 91 – 96,2% und einer Spezifität von 96,1 – 96,6%.<sup>5,8</sup> Ab 2013 folgten erste Machbarkeitsstudien zur Beurteilung der QISS-MRA in der pAVK-Diagnostik bei 3 Tesla. Hierbei schwankten die Ergebnisse zur Sensitivität und Spezifität der QISS-MRA im Vergleich zur CE-MRA als Referenzstandard zwischen 87.5 – 100% und 76.5 – 98.5%.<sup>9,11,84,85</sup> Eine Pilotstudie unserer Arbeitsgruppe bei 3 Tesla ergab bei 25 Patienten (entspricht 807 Segmenten) eine Sensitivität von 87,5%, eine Spezifität von 96,1% sowie eine diagnostische Genauigkeit von 94,9% der QISS-MRA im Vergleich zur kontrastmittelverstärkten MRA als Referenzstandard.<sup>9</sup> Studienergebnisse zur Beurteilung der diagnostischen Aussagekraft der QISS-MRA im direkten Vergleich zur DSA als Goldstandard bei 3 Tesla wurden bisher nur anhand sehr kleiner Stichproben von unter zehn Patienten veröffentlicht.<sup>11,85</sup> Für die vorliegende Studie wurde in einer vorhergehenden Poweranalyse eine notwendige Stichprobengröße von mindestens 32 Studienteilnehmern errechnet. In der Umsetzung konnte schließlich an einem Kollektiv von 32 Patienten die diagnostische Aussagekraft der QISS-MRA sowie der CE-MRA im Vergleich mit der DSA als Referenzstandard beurteilt werden. Es zeigten sich zwischen

QISS-MRA und CE-MRA keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p > 0,05$ ) in der Sensitivität (83.5% versus 82.7%), der Spezifität (93.9% versus 95.7%) oder der diagnostischen Genauigkeit (92.4% versus 93.8%). Damit erweist sich die QISS-MRA als alternative MR-Angiographie-Technik bei 3 Tesla zur Bildgebung der Bein-Becken-Arterien in der pAVK-Diagnostik einsetzbar.

Voraussetzung für den potentiellen Einsatz der QISS-MRA in der klinischen Routine ist indessen eine ausreichend robuste Bildqualität bei minimaler Artefaktanfälligkeit. Die vorliegende Studie zeigt, dass trotz der sehr guten Ergebnisse der QISS-MRA im Vergleich zu der CE-MRA zukünftig in dieser Hinsicht noch Verbesserungen nötig sind.

Auch wenn die Bildqualität von MRA-Sequenzen gegenüber ihrer diagnostischen Genauigkeit nicht das entscheidende Merkmal darstellt, so bedeutet der Mangel an ausreichend diagnostischer Bildqualität doch einen wesentlichen Nachteil der QISS-MRA. Bereits in vorangegangenen Studien wurde die Unterlegenheit der QISS-MRA gegenüber der CE-MRA besonders in der Abdominal- und Beckenregion ersichtlich. Bei Klasen et al.<sup>2</sup> zeigte sich eine signifikant niedrigere Bildqualität der QISS-MRA gegenüber der CE-MRA im Bereich der distalen Aorta sowie der Iliakal- und Femoralgefäße und auch von Hodnett et al.<sup>5</sup> sowie von Thierfelder et al.<sup>84</sup> wurde eine signifikant niedrigere Bildqualität der QISS-MRA in der Beckenregion beschrieben. Gleichfalls wurde in der vorliegenden Studie die Bildqualität im Gefäßsegment der distalen Aorta bei der QISS-MRA im Vergleich zu der CE-MRA signifikant geringer beurteilt ( $p = 0,007$ ). Insgesamt fanden sich bei der QISS-MRA 82,1% der Segmente mit nicht-diagnostischer Bildqualität in der Beckenregion. Als Ursachen für nicht-diagnostische Bildqualität bei der QISS-MRA werden in der aktuellen Literatur sowohl Bewegungsartefakte, inadäquate EKG-Triggerdelays als auch Off-Resonance-Artefakte diskutiert.<sup>5,6,10,11,85</sup>

Obwohl die QISS-MRA aufgrund ihrer schnellen Datenakquisition pro Schicht mittels Single-Shot-Verfahren als relativ unempfindlich für Bewegungsartefakte gilt, ist doch das Auftreten von Artefakten durch Atem- oder Darmbewegungen in der Beckenregion beschrieben.<sup>10,85</sup> In der vorliegenden Studie spielten dahingegen Bewegungsartefakte als Ursache von Segmenten mit nicht-diagnostischer Bildqualität keine Rolle. Auch in

aktuellen vergleichbaren Studien bei 3 Tesla von Amin et al.<sup>11</sup> und Thierfelder et al.<sup>84</sup> sind Bewegungsartefakte als Ursache von nicht-diagnostischer Bildqualität bei der QISS-MRA nicht beschrieben.

Eine Möglichkeit zur Reduzierung von Atembewegungsartefakten in der Beckenregion bei der QISS-MRA besteht in der Verringerung der Schichten pro Akquisitionsblock, was die konsequente Anwendung einer Atemanhaltetechnik gestatten würde.<sup>5,10</sup> Da die Akquisitionszeit bei Anwendung der Atemanhaltetechnik auf etwa 30 Sekunden beschränkt ist, müsste die in der vorliegenden Studie implementierte Anzahl von 70 Schichten pro Block bei einer durchschnittlichen Herzfrequenz von 70/min etwa halbiert werden, um den gesamten Beckenblock von 16,9 cm in einer Messung akquirieren zu können. Damit könnten zwar die Messzeiten für die Beckenregion verringert werden und auch die konsekutive Vergrößerung der Schichtdicke würde zu einer direkt proportional erhöhten SNR führen, dennoch bleiben Auswirkungen dieser Maßnahme auf die Bildqualität experimentell zu untersuchen, da sich damit potentiell auch die Anfälligkeit der Sequenz für Partialvolumeneffekte vergrößert, sodass innerhalb der Schicht verlaufende Gefäße gegebenenfalls nicht adäquat abgebildet werden. Ferner ist die Atemanhaltetechnik abhängig vom Gesundheitszustand des Patienten, der Compliance und dem Alter.<sup>86</sup> Hier sind zukünftige Studien zur Evaluierung der Anwendbarkeit in der klinischen Routine sowie des Einflusses dieser Maßnahme auf die Akquisitionsdauer, die subjektive Bildqualität und diagnostische Genauigkeit in der Beckenregion nötig.

In der vorliegenden Studie traten Signalausfall-Artefakte bei der QISS-MRA in insgesamt 28 Segmenten auf, was zu nicht-diagnostischer Bildqualität führte. Hier sind als wahrscheinlichste Ursache Off-Resonance-Effekte aufgrund von Inhomogenitäten des statischen Magnetfelds anzunehmen. Lokale Unterschiede in der magnetischen Suszeptibilität verschiedener Strukturen im magnetischen Feld führen dazu, dass deren Larmofrequenz inkonstant ist und somit nicht mehr mit der Frequenz der eingestrahlten RF-Anregungsimpulse übereinstimmt, sie sind also „Off-Resonance“. Unzureichende aktive Shims zur Homogenisierung des  $B_0$ -Magnetfelds oder unzureichende Justierung der RF-Impulse können im rekonstruierten Bild in der Folge dann zu den typischen



streifenförmigen Artefakten führen und eine Auswertung der gemessenen Daten beträchtlich stören.

Bei der QISS-MRA zeigten sich in der vorliegenden Studie Gefäßregionen mit angrenzenden Stents oder luftgefüllten Darmschlingen besonders empfindlich für Off-Resonance-Effekte, da die Suszeptibilität dieser Strukturen die Homogenität des lokalen  $B_0$ -Magnetfelds in besonderem Maße beeinträchtigt. 86,2% der Segmente mit Stents fanden sich in der Beckenregion und führten zu häufigem Auftreten von Artefakten in angrenzenden Gefäßabschnitten. Insgesamt fanden sich 61% der Segmente mit nicht-diagnostischer Bildqualität unmittelbar angrenzend an Segmente mit Stents oder luftgefüllten Darmschlingen. In den übrigen Segmenten war die Ursache für die Off-Resonance-Artefakte nicht unmittelbar ersichtlich. Die Anzahl der Off-Resonance-Artefakte in der vorliegenden Studie war insgesamt höher im Vergleich zu der in einer ähnlichen Studie von Amin et al.<sup>11</sup> bei 3 Tesla und einer räumlichen Auflösung von 1 x 1 x 3 mm. Eine mögliche Erklärung könnte hier die ebenfalls höhere Anzahl an Segmenten mit Stents in unserer Studie (29 Stents bei 32 Patienten gegenüber 7 Stents bei 25 Patienten) sein.

Die Implementierung erweiterter Shim-Prozesse zur Vermeidung dieser lokalen Bildartefakte ist denkbar, nicht jedoch ohne die ohnehin schon kritischen Messzeiten der QISS-MRA weiter verlängern.

Auch für andere bSSFP-basierte NC-MRA-Sequenzen, wie etwa die True fast imaging with steady precession (TrueFISP)-MRA, ist bekannt, dass sie unter Verwendung höherer Feldstärken anfällig für die Ausbildung von Artefakten aufgrund von Resonanzfrequenzverschiebungen sind.<sup>87</sup> Da diese Resonanzfrequenzunterschiede mit der Stärke des  $B_0$ -Magnetfeldes zunehmen, bedarf es zukünftig einer technischen Weiterentwicklung der QISS-Sequenz hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber Off-Resonance-Artefakten gerade bei hohen Feldstärken von 3 Tesla.

Ein weiterer möglicher Faktor für Bildqualitätsverluste bei EKG-getriggerten MRA-Sequenzen wie der QISS-MRA besteht in einem ungenauen Triggerdelay.<sup>6</sup> Die EKG-Triggerung wird verwendet, um QI und schnelle systolische Strömung in zeitlich exakte Übereinstimmung zu bekommen. Bei inadäquater Triggerung etwa aufgrund

unzureichender EKG-Elektrodenkontakte oder RF-Interferenzen zwischen MRT-System und EKG-Interface besonders bei hohen Feldstärken kann es zu Desynchronisation von Strömung und QI kommen, was in der Folge zu einer niedrigen Signalintensität oder dem Auftreten von Artefakten in dem entsprechenden Bildabschnitt führt.<sup>7,8,10,88</sup> In der vorliegenden Studie traten bei fünf der insgesamt 28 Segmente (17,9%) mit nicht-diagnostischer Bildqualität zusätzliche Gefäßsignalverluste auf, welche vermutlich auf eine inadäquate EKG-Triggerung bei der Datenakquisition zurückzuführen waren. Eine mögliche Alternative für den Fall eines Ausfalls der EKG-Triggerung könnte die Verwendung einer Pulstriggerung sein, was jedoch in einer Studie von Edelman et al.<sup>10</sup> mit Bildqualitätsverlusten verbunden war und sich der EKG-Triggerung damit unterlegen gezeigt hat. In ersten experimentellen Ansätzen konnte auch der Einsatz eines Phonokardiogramms (PKG) als akustischer Trigger der QISS-MRA-Sequenz zur Vermeidung von RF-Interferenzen im Ultrahochfeld von 7 Tesla erfolgreich demonstriert werden.<sup>89,90</sup> Die Entwicklung alternativer akkurater Triggerverfahren für EKG-getriggerte NC-MRA-Sequenzen wird zukünftig angesichts der aktuellen technischen Entwicklungen in der Hochfeld-MR-Bildgebung eine besondere Herausforderung darstellen. Zur Beurteilung der Anwendbarkeit der PKG-Triggerung in der klinischen Routine sowie deren Auswirkung auf Bildqualität und Untersuchungsdauer sind nachkommende Studien zu erwarten.

Trotz des regionalen Vorsättigungs-Impulses zur Signalreduktion des retrograden venösen Blutflusses bei der QISS-MRA traten Überlagerungen durch das venöse Gefäßsignal in der vorliegenden Studie doch häufig auf. Diese führten jedoch in keinem der Segmente zu Einschränkungen in der Beurteilbarkeit der entsprechenden Gefäßabschnitte, da das arterielle Gefäßsignal an diesen Stellen stets eine höhere Intensität aufwies als das gelegentlich auftretende venöse Signal. Obgleich die venöse Signalüberlagerung in der vorliegenden Studie nicht systematisch mitbeurteilt wurde, steht diese Beobachtung allgemein im Einklang mit den Ergebnissen aus einer vergleichbaren Studie von Amin et al.<sup>11</sup> bei 3 Tesla, in der gleichfalls von venösen Überlagerungen ohne Auswirkung auf die Beurteilbarkeit des arteriellen Gefäßsignals berichtet wird. Bei der CE-MRA hingegen führten venöse Signalüberlagerungen zu nicht-diagnostischer Bildqualität in zwei Segmenten.

Im Hinblick auf den potentiellen Einsatz der QISS-MRA in der klinischen Routine erweist sich gegenüber der etablierten CE-MRA-Technik besonders die vergleichsweise lange Untersuchungsdauer als Nachteil, da sich gerade für Patienten mit höhergradiger pAVK eine lange Liegedauer in Rückenlage äußerst kompliziert gestaltet. Zudem erhöhen längere Akquisitionszeiten gerade in der Abdominal- und Beckenregion die Empfindlichkeit von bSSFP-basierten MRA-Sequenzen für Artefakte durch Atembewegungen. Langsamere bSSFP-Readouts führen ferner gerade bei höheren Feldstärken zu vermehrt auftretenden Off-Resonance-Artefakten.<sup>85</sup> In vorangegangenen Studien bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla betrug die durchschnittliche Akquisitionszeit der QISS-MRA für die Becken-Bein-Gefäße 6,4 – 8,8 Minuten.<sup>10,81</sup> Im Rahmen der Anwendung der QISS-Sequenz bei 3 Tesla berichteten Hansmann et al.<sup>85</sup> sowie Thierfelder et al.<sup>84</sup> über Akquisitionszeiten der QISS-MRA von 18 und 21 Minuten. In der vorliegenden Studie wurde eine damit vergleichbare durchschnittliche Akquisitionsdauer von 22,2 Minuten gemessen. Allein Amin et al.<sup>11</sup> gaben in einer Studie bei 3 Tesla und einer vergleichbaren Anzahl von insgesamt 560 Schichten für des gesamte periphere arterielle Gefäßsystem eine Akquisitionsdauer von acht Minuten an. Die Sequenzparameter der QISS-MRA im Protokoll dieser Studie von Amin et al. umfassten jedoch die Verwendung eines GRAPPA (Generalized autocalibrating partial parallel acquisition)-Faktors von 3 zur parallelen Bildgebung (PAT: *Parallel Acquisition Technique*) während in allen anderen vergleichbaren Studien je ein Beschleunigungsfaktor von 2 implementiert wurde. Generell ermöglicht die maßgeblich verbesserte SNR bei 3 Tesla die Verwendung höherer PAT-Faktoren bei gleichbleibender räumlicher Auflösung. Damit kann auch die Geschwindigkeit des bSSFP-Readout erhöht und die Gesamtdauer der Bildakquisition sämtlicher Gefäßetagen reduziert werden kann. Gleichzeitig kann mit einem schnelleren Readout die Anfälligkeit der QISS für Off-Resonance-Artefakte verringert werden. In der vorliegenden Studie betrug die Länge des bSSFP-Readouts 387 ms.

Um mit der QISS-MRA möglichst kurze Akquisitionszeiten zu erreichen, wird gemäß dem Einzelschichtverfahren bei der QISS-MRA pro Herzschlag idealerweise je eine Schicht akquiriert. So könnten theoretisch die 70 Schichten pro Block in weniger als einer Minute gemessen werden. Zur Ausführung der Single-Shot-Akquisition sehen die aktuellen Sequenzparameter der QISS-MRA jedoch ein R-R-Intervall von mindestens

738ms vor, was einer maximalen Herzfrequenz von 81 Schlägen pro Minute entspricht. Wird bei einem Patienten dieses Intervall unterschritten, so kann in der Folge eine Datenmessung nur bei jedem zweiten Herzschlag erfolgen, was die Gesamtakquisitionsdauer der QISS-MRA entscheidend verlängert. In der vorliegenden Studie betrug die Herzfrequenz der Studienpatienten während der Akquisition der QISS-MRA durchschnittlich zwar 76/min (entspricht einem R-R-Intervall von 820ms), jedoch wurde bei insgesamt zwölf Patienten eine Herzfrequenz von über 81 Schlägen pro Minute gemessen.

In nächster Zukunft sind hier technische Modifikationen der QISS-Sequenz zur schnelleren Ausführung der Messungen pro R-R-Intervall zu erwarten, mittels derer die Herzfrequenz als limitierender Faktor vernachlässigt werden kann. Die Anwendung höherer PAT-Faktoren bei 3 Tesla etwa kann die Effizienz der QISS-MRA bei Patienten mit höheren Herzfrequenzen durch die Gewährleistung der Akquisition einer Schicht pro Herzschlag steigern.<sup>11</sup> Edelman et al.<sup>91</sup> haben ferner in einer Studie aus dem Jahr 2013 die Möglichkeit der Akquisition von bis zu drei Schichten pro Herzschlag durch die Anwendung einer radialen k-Raum-Abtastung mit starkem Undersampling erfolgreich darstellen können. Diese Akquisitionstechnik ermöglicht demnach ein schnelleres bSSFP-Readout und damit eine Verkürzung der Akquisitionsdauer der gesamten Bein-Becken-Arterien auf bis zu zwei Minuten.<sup>91</sup> Hier sind zukünftig weiterführende Studien mit Gefäßphantomen oder gesunden Probanden zur Beurteilung der Bildqualität und diagnostischen Genauigkeit dieser parallelen Bildgebungstechniken für die QISS-MRA nötig.

Darüber hinaus stellt das Shimming zur Homogenisierung des  $B_0$ -Magnetfelds im Vorfeld jeder Akquisitionsphase einen weiteren zur Verlängerung der gesamten Akquisitionsdauer der QISS-MRA-Sequenz führenden Faktor dar.<sup>81,85</sup> Zwar ist eine potentielle Verkürzung der Shim-Prozesse denkbar, jedoch erhöht sich damit wiederum gerade bei hohen Feldstärken die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Off-Resonance-Artefakten aufgrund der  $B_0$ -Inhomogenität. Zukünftige Studien zur Beurteilung der QISS-MRA bei 3 Tesla in Hinsicht auf Ausmaß und generelle Notwendigkeit der Shims sowie deren Auswirkungen auf Bildqualität, Artefaktempfindlichkeit sowie Untersuchungsdauer sind hier denkbar.

## 6.1. Limitationen

Die vorliegende Studie weist verschiedene Limitationen auf, die bei möglichen Schlussfolgerungen bedacht werden sollten.

Die Bildqualität der MRA-Daten wurde auf einer Vier-Stufen-Skala lediglich anhand rein subjektiver Kriterien beurteilt und ist damit nicht unabhängig von Erfahrung und Praxis der beurteilenden Untersucher. Die Ursache für nicht-diagnostische Bildqualität einzelner Gefäßsegmente wurde bei der Auswertung der Bilddaten zwar qualitativ beschrieben, eine systematische Beurteilung etwa anhand von skalierten Artefakt- oder venösen Überlagerungswerten wurde jedoch nicht durchgeführt. Eine derartige quantitative Beurteilung könnte zur besseren Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien beitragen.

Die Beurteilung der Stenosegrade erfolgte lediglich visuell mittels dichotomer Einteilung in die Kategorien „signifikant“ ( $\geq 50\%$  Lumeneinengung) und „nicht-signifikant“ ( $< 50\%$  Lumeneinengung). Eine genaue Messung des Lumendurchmessers oder der Länge des stenosierten Gefäßabschnitts wurden nicht vorgenommen. Nichtsdestoweniger entspricht unser Verfahren der gängigen Praxis in der klinischen Routine und kam bereits in verschiedenen Studien zur Beurteilung der diagnostischen Genauigkeit der QISS-MRA zur Anwendung.<sup>5,8,84</sup>

Ferner wurde bei der Bestimmung des Stenosegrades im Falle von Abweichungen zwischen beiden Untersuchern eine Übereinkunft in einem separaten Konsensusverfahren getroffen. Dieses Verfahren stellt jedoch die vorherrschende Methode in vielen klinischen Einrichtungen dar, wonach etwa die Bilder der MRA-Untersuchungen von je einem Assistenzarzt sowie einem radiologischen Facharzt nach dem Vieraugenprinzip begutachtet werden. Eine weitere Quelle für potentiellen Bias ist die Unmöglichkeit einer gänzlichen Verblindung der Untersucher hinsichtlich der zu beurteilenden MRA-Methode (NC-MRA versus CE-MRA), da entscheidende Merkmale wie etwa Kontrastmittelaufnahme verschiedener anatomischer Strukturen nicht zu übersehen sind.

Obwohl die in der vorangegangenen Poweranalyse errechnete notwendige Stichprobengröße erreicht werden konnte, wurden die Daten nur an einer insgesamt vergleichsweise kleinen Stichprobe von 32 Studienpatienten erhoben. Um die Aussagekraft der Studienergebnisse zu erhöhen, sind Untersuchungen anhand größerer Stichproben vorteilhaft.

Gemäß den Einschlusskriterien der Studie wurden Patienten mit bestehendem Verdacht einer signifikanten Stenosierung der arteriellen Bein-Becken-Gefäße aufgrund einer aktuellen Claudicatio-Symptomatik eingeschlossen. Folglich wurden nicht ausschließlich Patienten mit einer explizit bestätigten pAVK-Erkrankung eingeschlossen, und auch die Ausprägung der Symptomatik sowie des Krankheitsstadiums spielten beim Einschluss keine Rolle. Da es sich bei den typischen pAVK-Patienten vornehmlich um ältere Menschen mit hochgradig pathologischen Veränderungen großer Teile des arteriellen Gefäßsystems handelt, welche die MR-Bildgebung entscheidend beeinflussen, ist es denkbar, dass durch den Einschluss von Patienten mit lediglich leichter pAVK-Symptomatik die diagnostische Genauigkeit der QISS-MRA überschätzt würde. Die demografischen Daten der in die vorliegende Studie eingeschlossenen Patienten repräsentieren dennoch sehr gut das charakteristische Patientenkollektiv und 91% der eingeschlossenen Patienten wiesen ein pAVK-Stadium 2b oder höher auf. Indes sollte gleichfalls beachtet werden, dass bei Patienten in verschiedenen pAVK-Stadien oder mit bestimmten Begleiterkrankungen unterschiedliche Gefäßregionen betroffen sind.<sup>29</sup> So sind in den Stadien 2a und 2b in der Regel die Iliakal- und Femoralarterien pathologisch verändert, während in den Stadien 3 und 4 die pAVK eher in den peripheren Fuß- und Unterschenkelarterien lokalisiert ist. Bei pAVK-Patienten mit gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus befindet sich die bevorzugte Verschlusslokalisation eher in den distalen Unterschenkelarterien.<sup>29</sup> Eine nach pAVK-Stadium oder Begleiterkrankung getrennte Betrachtung der Studienpatienten kann daher in zukünftigen Studien zur Vermeidung einer Ergebnisverzerrung bei der Evaluation der QISS-MRA sinnvoll sein.

Die individuelle Herzfrequenz der Patienten während der MRA-Untersuchungen wurde nachträglich aus den MRA-Quelldaten rekonstruiert, da das verwendete MR-System keine kontinuierliche Aufzeichnung der EKG-Daten in Echtzeit ermöglicht. So konnte

zwar die durchschnittliche Herzfrequenz ermittelt, etwaige Variationen des Herzrhythmus damit jedoch nicht adäquat beurteilt werden. Patienten mit Tachyarrhythmie konnten daher nicht gesondert betrachtet werden, obwohl Auswirkungen auf die Studienergebnisse hinsichtlich Bildqualität und Akquisitionsdauer nicht auszuschließen sind. Die Effekte variabler Herzfrequenzen auf die QISS-MRA-Sequenz müssten in weiterführenden Phantomstudien beurteilt werden.

Die QISS-MRA wurde bei allen Patienten vor der CE-MRA durchgeführt. Da Bewegungen der Patienten in der Regel gegen Ende der Untersuchung auftreten, ist eine Verzerrung der Ergebnisse für die subjektive Bildqualität durch die Reihenfolge der Akquisitionen nicht auszuschließen.

Die Durchführung der Katheterangiographie zur Darstellung der Becken-, Oberschenkel- und Unterschenkelarterien erfolgte stets durch Kontrastmittelapplikation auf Höhe der Aorta abdominalis etwa 3 cm proximal der Aortenbifurkation. Aus organisatorischen und verfahrenstechnischen Gründen konnten in der vorliegenden Studie keine dedizierten Angiogramme einzelner Beinarterienabschnitte etwa mit selektiver Kontrastmittelinjektion durchgeführt werden, womit eine entsprechend höhere Bildqualität der DSA erreicht und die Über- oder Unterschätzung von Gefäßstenosen minimiert hätte werden können. Nicht zuletzt sollte auch bedacht werden, dass die intraarterielle Katheterangiographie gerade für die Unterschenkelregion einen unbefriedigenden Goldstandard darstellt, da distal einer starken Stenosierung gelegene Gefäßabschnitte häufig nicht ausreichend kontrastiert werden können.

## **6.2. Schlussfolgerung und Ausblick**

Bei der QISS-MRA handelt es sich um eine schnelle, einfach zu handhabende und zuverlässige MR-Sequenz zur Darstellung der Bein-Becken-Arterien im Rahmen der pAVK-Diagnostik. Besonders für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei denen eine Untersuchung mittels der etablierten CE-MRA-Technik kontraindiziert ist, stellt die kontrastmittelfreie QISS-MRA aktuell eine potentielle Alternative im Bereich der MR-Angiographie dar. Sie weist eine robuste Bildqualität besonders im Unterschenkelbereich auf und ist der klinisch etablierten CE-MRA in der diagnostischen

Aussagekraft nicht unterlegen. Im Gegensatz zu nativen subtraktiven MRA-Verfahren besteht keine Notwendigkeit, die Sequenzparameter routinemäßig individuell für jeden Patienten anzupassen. Dennoch sind trotz der sehr guten Ergebnisse der QISS-MRA-Sequenz noch weitere Verbesserungen besonders hinsichtlich ihrer relativ langen Akquisitionsdauer, Artefaktanfälligkeit und Bildqualität im Bereich der aorto-iliakalen Gefäßstrombahn nötig.

Aktuell weist zwar die CE-MRA im Vergleich zu nativen MRA-Techniken gewisse Vorteile auf, wie etwa die kürzere Akquisitionszeit, die Fähigkeit zu zeitaufgelösten Bildsequenzen und die geringere Artefaktanfälligkeit aufgrund metallischer Implantate, dahingegen bieten kontrastmittelfreie MRA-Techniken jedoch die Möglichkeit, im Falle von technischen Schwierigkeiten oder Patientenbewegungen die Datenakquisition vollständig oder für einen Teil der Gefäßsegmente zu wiederholen und können damit hilfreich als komplementäre MRA-Untersuchungsmethode eingesetzt werden. Umgekehrt lässt sich für Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion der nativen MRA eine CE-MRA anschließen, wenn die Bildqualität für ein oder mehrere Segmente als diagnostisch unzureichend bewertet werden musste.

Zukünftig sind rasche technische Weiterentwicklungen der QISS-Sequenz in der Hochfeld-MR-Bildgebung und ihrer Implementierung in die klinische Routine zu erwarten. Hierzu gehören unter anderem die Optimierung der parallelen Bildgebung mittels höherer PAT-Faktoren sowie der beschleunigten k-Raum-Abtastung mittels alternativer Methoden.<sup>91</sup> Auch experimentelle Verfahren zur Anwendung der QISS-MRA mit deutlich reduzierter Schichtdicke (HR-QISS: *high-resolution prototype of QISS-MRA*) sind Gegenstand aktueller Studien.<sup>84,91</sup> Auch die Entwicklung alternativer Triggerverfahren zur Synchronisation des QI mit dem Herzrhythmus stehen in Aussicht. Offerman et al.<sup>92</sup> haben dazu bereits im Jahr 2012 die Entwicklung eines selbstgetriggerten Prototypen der QISS-MRA vorgestellt. Dieser funktioniert gänzlich ohne EKG-Signal mittels eines der eigentlichen Sequenz vorangestellten Navigatormoduls, das eine Flussgeschwindigkeitserhöhung in der damit akquirierten Schicht detektiert und die Sequenz zeitgleich zu diesem Peak-Flow triggert. Es ist zu vermuten, dass weitere Modifikationen der Sequenzparameter in den nächsten Jahren zu einer deutlichen Reduzierung der Akquisitionsdauer und Artefaktanfälligkeit führen



und sich damit die Bildqualität und diagnostische Genauigkeit der QISS-MRA weiter erhöhen werden.



## 7. Literaturverzeichnis

1. Ix JH, Katz R, De Boer IH, et al. Association of chronic kidney disease with the spectrum of ankle brachial index the CHS (Cardiovascular Health Study). *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54:1176-84.
2. Tranche-Iparraguirre S, Marin-Iranzo R, Fernandez-de Sanmamed R, Riesgo-Garcia A, Hevia-Rodriguez E, Garcia-Casas JB. Peripheral arterial disease and kidney failure: a frequent association. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia* 2012;32:313-20.
3. O'Hare AM, Glidden DV, Fox CS, Hsu CY. High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation* 2004;109:320-3.
4. Liew YP, Bartholomew JR, Demirjian S, Michaels J, Schreiber MJ, Jr. Combined effect of chronic kidney disease and peripheral arterial disease on all-cause mortality in a high-risk population. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2008;3:1084-9.
5. Hodnett PA, Koktzoglou I, Davarpanah AH, et al. Evaluation of peripheral arterial disease with nonenhanced quiescent-interval single-shot MR angiography. *Radiology* 2011;260:282-93.
6. Klasen J, Blondin D, Schmitt P, et al. Nonenhanced ECG-gated quiescent-interval single-shot MRA (QISS-MRA) of the lower extremities: Comparison with contrast-enhanced MRA. *Clin Radiol* 2012;67:441-6.
7. Ward EV, Galizia MS, Usman A, Popescu AR, Dunkle E, Edelman RR. Comparison of quiescent inflow single-shot and native space for nonenhanced peripheral MR angiography. *J Magn Reson Imaging* 2013;38:1531-8.

8. Hodnett PA, Ward EV, Davarpanah AH, et al. Peripheral arterial disease in a symptomatic diabetic population: prospective comparison of rapid unenhanced MR angiography (MRA) with contrast-enhanced MRA. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:1466-73.
9. Knobloch G, Gielen M, Lauff MT, et al. ECG-gated quiescent-interval single-shot MR angiography of the lower extremities: initial experience at 3 T. *Clin Radiol* 2014;69:485-91.
10. Edelman RR, Sheehan JJ, Dunkle E, Schindler N, Carr J, Koktzoglou I. Quiescent-interval single-shot unenhanced magnetic resonance angiography of peripheral vascular disease: Technical considerations and clinical feasibility. *Magn Reson Med* 2010;63:951-8.
11. Amin P, Collins JD, Koktzoglou I, et al. Evaluating Peripheral Arterial Disease With Unenhanced Quiescent-Interval Single-Shot MR Angiography at 3 T. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202:886-93.
12. Vosshenrich R, Kopka L, Grabbe E. Contrast medium enhanced MR angiography of peripheral blood vessels. *Der Radiologe* 1997;37:579-86.
13. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:13-8.
14. Huppert P, Tacke J, Lawall H. S3 guidelines for diagnostics and treatment of peripheral arterial occlusive disease. *Der Radiologe* 2010;50:7-15.
15. Kröger K. Epidemiology of peripheral arterial disease in Germany. What is evident, what remains unclear? *Hamostaseologie* 2006;26:193-6.
16. Allison MA, Ho E, Denenberg JO, et al. Ethnic-specific prevalence of peripheral arterial disease in the United States. *Am J Prev Med* 2007;32:328-33.

17. Hirsch AT, Hartman L, Town RJ, Virnig BA. National health care costs of peripheral arterial disease in the Medicare. *Vascular medicine (London, England)* 2008;13:209-15.
18. Widmer L, Stählin H, Nissen C, Silva d. *Venen- und Arterienkrankheiten, koronare Herzkrankheit bei Berufstätigen*. Bern: Hans Huber; 1981.
19. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:e18-e209.
20. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:44-9.
21. McDermott MM, Feinglass J, Slavensky R, Pearce WH. The ankle-brachial index as a predictor of survival in patients with peripheral vascular disease. *Journal of general internal medicine* 1994;9:445-9.
22. McDermott MM. The magnitude of the problem of peripheral arterial disease: epidemiology and clinical significance. *Cleve Clin J Med* 2006;73 Suppl 4:S2-7.
23. McDermott MM, Greenland P, Liu K, et al. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity. *Ann Intern Med* 2002;136:873-83.
24. McDermott MM, Greenland P, Guralnik JM, et al. Depressive symptoms and lower extremity functioning in men and women with. *Journal of general internal medicine* 2003;18:461-7.
25. Wattanakit K, Folsom AR, Selvin E, Coresh J, Hirsch AT, Weatherley BD. Kidney Function and Risk of Peripheral Arterial Disease: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Journal of the American Society of Nephrology* 2012;18:629-36.

26. O'Hare A, Johansen K. Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2001;12:2838-47.
27. DeLoach SS, Mohler ER, 3rd. Peripheral arterial disease: a guide for nephrologists. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2007;2:839-46.
28. Becker F, Robert-Ebadi H, Ricco JB, et al. CLI: Definitions, epidemiology, clinical presentation and prognosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. England: 2011 European Society for Vascular and Endovascular Surgery Urology. Published by Elsevier Ltd; 2011:S4-12.
29. Ludwig M, Rieger J, Ruppert V. Chronische periphere arterielle Verschlusskrankheit. *Gefäßmedizin in Klinik und Praxis*. 2 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010:70-116.
30. Guo X, Li J, Pang W, et al. Sensitivity and specificity of ankle-brachial index for detecting angiographic stenosis of peripheral arteries. *Circ J* 2008;72:605-10.
31. Potier L, Abi Khalil C, Mohammedi K, Roussel R. Use and utility of ankle brachial index in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:110-6.
32. Cao P, Eckstein HH, De Rango P, et al. CLI: Diagnostic methods. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42 Suppl 2:S13-32.
33. Al-Qaisi M, Nott DM, King DH, Kaddoura S. Ankle brachial pressure index (ABPI): An update for practitioners. *Vascular health and risk management* 2009;5:833-41.
34. Collins R, Burch J, Cranny G, et al. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *BMJ* 2007;334:1257.

35. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report. *Circulation* 2006;113:e463-654.
36. Menke J, Larsen J. Meta-analysis: Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assessing steno-occlusions in peripheral arterial disease. *Ann Intern Med* 2010;153:325-34.
37. Thom W, Rooke M, Alan T, Hirsch M, Sanjay Misra M, et al. 2011 ACCF/AHA Focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline). *Journal of Vascular Surgery* 2011;54:e32–e58.
38. Becker C. Prophylaxis and treatment of side effects due to iodinated contrast media relevant to radiological practice. *Der Radiologe* 2007;47:768-73.
39. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJ. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301:415-24.
40. Josephs SC, Rowley HA, Rubin GD. Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: vascular magnetic resonance and computed tomographic imaging. *Circulation* 2008;118:2837-44.
41. Kock MC, Dijkshoorn ML, Pattynama PM, Myriam Hunink MG. Multi-detector row computed tomography angiography of peripheral arterial disease. *Eur Radiol* 2007;17:3208-22.
42. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) 2009. (Accessed August 15, 2014, at [http://www.dga-gefaessmedizin.de/uploads/media/S3-LL\\_PAVK\\_27\\_4\\_09\\_def.pdf](http://www.dga-gefaessmedizin.de/uploads/media/S3-LL_PAVK_27_4_09_def.pdf).)

43. Sun Y, Parker DL. Performance analysis of maximum intensity projection algorithm for display of MRA images. *IEEE transactions on medical imaging* 1999;18:1154-69.
44. Rosen M. Aorta and Peripheral Vascular Disease. In: Santiago Medina L, Craig Blackmore C, eds. *Evidence-Based Imaging*. New York: Springer Science+Business Media; 2006:369-81.
45. Heijenbrok-Kal MH, Kock MC, Hunink MG. Lower extremity arterial disease: multidetector CT angiography meta-analysis. *Radiology* 2007;245:433-9.
46. Wedeen VJ, Rosen BR, Buxton R, Brady TJ. Projective MRI angiography and quantitative flow-volume densitometry. *Magn Reson Med* 1986;3:226-41.
47. Masaryk TJ, Modic MT, Ross JS, et al. Intracranial circulation: preliminary clinical results with three-dimensional (volume) MR angiography. *Radiology* 1989;171:793-9.
48. Keller PJ, Drayer BP, Fram EK, Williams KD, Dumoulin CL, Souza SP. MR angiography with two-dimensional acquisition and three-dimensional display. *Work in progress. Radiology* 1989;173:527-32.
49. Lanzman RS, Schmitt P, Kropil P, Blondin D. Nonenhanced MR angiography techniques. *Rofo* 2011;183:913-24.
50. Wetzel S, Bongartz G. Carotid and Vertebral Arteries. In: Arlart I, Bongartz G, Marchal G, eds. *Magnetic Resonance Angiography*. 2 ed. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag; 2002:217-34.
51. Prince MR. Gadolinium-enhanced MR aortography. *Radiology* 1994;191:155-64.
52. Arlart I, Bongartz G. Definition of Magnetic Resonance Angiography. In: Arlart I, Bongartz G, Marchal G, eds. *Magnetic Resonance Angiography*. 2 ed. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag; 2002:41-4.



53. Hartung MP, Grist TM, Francois CJ. Magnetic resonance angiography: current status and future directions. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:19.
54. Wheaton AJ, Miyazaki M. Non-contrast enhanced MR angiography: physical principles. *J Magn Reson Imaging* 2012;36:286-304.
55. Nanz D. Cardiovascular Imaging. In: Weishaupt D, Köchli V, Marincek B, eds. *How does MRI work?* 5 ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006:61-85.
56. Earls JP, Rofsky NM, DeCorato DR, Krinsky GA, Weinreb JC. Breath-hold single-dose gadolinium-enhanced three-dimensional MR aortography: usefulness of a timing examination and MR power injector. *Radiology* 1996;201:705-10.
57. Froehlich J. MR Contrast Agents. In: Weishaupt D, Köchli V, Marincek B, eds. *How does MRI work?* 5 ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006:87-106.
58. Ersoy H, Rybicki FJ. Biochemical safety profiles of gadolinium-based extracellular contrast agents and. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:1190-7.
59. Tweedle MF, Wedeking P, Kumar K. Biodistribution of radiolabeled, formulated gadopentetate, gadoteridol, gadoterate, and gadodiamide in mice and rats. *Invest Radiol* 1995;30:372-80.
60. Hunt CH, Hartman RP, Hesley GK. Frequency and severity of adverse effects of iodinated and gadolinium contrast materials: retrospective review of 456,930 doses. *AJR Am J Roentgenol. United States*2009:1124-7.
61. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000;356:1000-1.
62. Marckmann P, Skov L, Rossen K, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic

resonance imaging. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2006;17:2359-62.

63. Kaewlai R, Abujudeh H, Kaewlai R, Abujudeh H. Nephrogenic Systemic Fibrosis. *American Journal of Roentgenology* 2012;199.

64. FDA Drug Safety Communication: New warnings for using gadolinium-based contrast agents in patients with kidney dysfunction. 2010. (Accessed August 14, 2014, at <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm223966.htm>.)

65. COMMISSION DECISION of 1.7.2010 concerning the marketing authorisations for Gadolinium-containing contrast agents for human use which contain one or more of the active substances “gadodiamide, gadopentetic acid, gadobenic acid, gadoxetic acid, gadoteridol, gadobutrol and gadoteric acid” 2010. (Accessed August 14, 2014, at [http://www.esur.org/fileadmin/content/NSF/NSF\\_Referral-EC\\_Decision-Annexes-en\\_July\\_2010.pdf](http://www.esur.org/fileadmin/content/NSF/NSF_Referral-EC_Decision-Annexes-en_July_2010.pdf).)

66. Kuo PH, Kanal E, Abu-Alfa AK, Cowper SE. Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *Radiology* 2007;242:647-9.

67. Braverman IM, Cowper S. Nephrogenic systemic fibrosis. *F1000 medicine reports* 2010;2:84.

68. Prince MR, Zhang HL, Prowda JC, Grossman ME, Silvers DN. Nephrogenic systemic fibrosis and its impact on abdominal imaging. *Radiographics* 2009;29:1565-74.

69. Cuffy MC, Singh M, Formica R, et al. Renal transplantation for nephrogenic systemic fibrosis: a case report and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1099-101.

70. Miyazaki M, Akahane M. Non-contrast enhanced MR angiography: established techniques. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:1-19.

71. Miyazaki M, Sugiura S, Tateishi F, Wada H, Kassai Y, Abe H. Non-contrast-enhanced MR angiography using 3D ECG-synchronized half-Fourier fast spin echo. *J Magn Reson Imaging* 2000;12:776-83.
72. Lim RP, Hecht EM, Xu J, et al. 3D nongadolinium-enhanced ECG-gated MRA of the distal lower extremities: preliminary clinical experience. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:181-9.
73. Miyazaki M, Takai H, Sugiura S, Wada H, Kuwahara R, Urata J. Peripheral MR angiography: separation of arteries from veins with flow-spoiled gradient pulses in electrocardiography-triggered three-dimensional half-Fourier fast spin-echo imaging. *Radiology* 2003;227:890-6.
74. Guidance for Industry and FDA Staff: Criteria for Significant Risk Investigations of Magnetic Resonance Diagnostic Devices. 2003. (Accessed August 14, 2014, at <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm072686.htm>.)
75. Weishaupt D. High-Field Clinical MR Imaging. In: Weishaupt D, Köchli V, Marincek B, eds. *How does MRI work?* 5 ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006:115-7.
76. Kuhl CK, Traber F, Schild HH. Whole-body high-field-strength (3.0-T) MR Imaging in Clinical Practice. Part I. Technical considerations and clinical applications. *Radiology* 2008;246:675-96.
77. Nelemans PJ, Leiner T, de Vet HC, van Engelshoven JM. Peripheral arterial disease: meta-analysis of the diagnostic performance of MR angiography. *Radiology* 2000;217:105-14.
78. Boos M. Arteries of the Extremities. In: Arlart I, Bongartz G, Marchal G, eds. *Magnetic Resonance Angiography*. 2 ed. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag; 2002:351-87.

79. Lim RP, Fan Z, Chatterji M, et al. Comparison of nonenhanced MR angiographic subtraction techniques for infraglenoid arteries at 1.5 T: a preliminary study. *Radiology* 2013;267:293-304.
80. Lanzman RS, Blondin D, Schmitt P, et al. Non-enhanced 3D MR angiography of the lower extremity using ECG-gated TSE imaging with non-selective refocusing pulses--initial experience. *Rofo* 2010;182:861-7.
81. Offerman EJ, Hodnett PA, Edelman RR, Koktzoglou I. Nonenhanced methods for lower-extremity MRA: a phantom study examining the effects of stenosis and pathologic flow waveforms at 1.5T. *J Magn Reson Imaging* 2011;33:401-8.
82. Mohrs OK, Petersen SE, Heidt MC, et al. High-resolution 3D non-contrast-enhanced, ECG-gated, multi-step MR angiography of the lower extremities: comparison with contrast-enhanced MR angiography. *Eur Radiol* 2011;21:434-42.
83. Haneder S, Attenberger UI, Riffel P, Henzler T, Schoenberg SO, Michaely HJ. Magnetic resonance angiography (MRA) of the calf station at 3.0 T: intraindividual comparison of non-enhanced ECG-gated flow-dependent MRA, continuous table movement MRA and time-resolved MRA. *Eur Radiol* 2011;21:1452-61.
84. Thierfelder KM, Meimarakis G, Nikolaou K, et al. Non-Contrast-Enhanced MR Angiography at 3 Tesla in Patients with Advanced Peripheral Arterial Occlusive Disease. *PLoS One* 2014;9:e91078.
85. Hansmann J, Morelli JN, Michaely HJ, et al. Nonenhanced ECG-gated quiescent-interval single shot MRA: Image quality and stenosis assessment at 3 tesla compared with contrast-enhanced MRA and digital subtraction angiography. *J Magn Reson Imaging* 2013.
86. Nitz W, Runge V, Schmeets S. *Praxiskurs MRT: Anleitung zur MRT-Physik über klinische Bildbeispiele*. 2 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011.

87. Deshpande VS, Shea SM, Li D. Artifact reduction in true-FISP imaging of the coronary arteries by adjusting imaging frequency. *Magn Reson Med* 2003;49:803-9.
88. Felblinger J, Lehmann C, Boesch C. Electrocardiogram acquisition during MR examinations for patient monitoring and sequence triggering. *Magn Reson Med* 1994;32:523-9.
89. Johst S, Orzada S, Fischer A, et al. Sequence comparison for non-enhanced MRA of the lower extremity arteries at 7 Tesla. *PLoS One* 2014;9:e86274.
90. Frauenrath T, Hezel F, Renz W, et al. Acoustic cardiac triggering: a practical solution for synchronization and gating of cardiovascular magnetic resonance at 7 Tesla. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:67.
91. Edelman RR, Giri S, Dunkle E, Galizia M, Amin P, Koktzoglou I. Quiescent-inflow single-shot magnetic resonance angiography using a highly undersampled radial k-space trajectory. *Magn Reson Med* 2013;70:1662-8.
92. Offerman EJ, Koktzoglou I, Glielmi C, Sen A, Edelman RR. Prospective self-gated nonenhanced magnetic resonance angiography of the peripheral arteries. *Magn Reson Med* 2012.



## 8. Anhang

### 8.1. Glossar und Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
ABI	<i>Ankle/Brachial-Index</i> : Knöchel/Arm-Index
AF	Arteria fibularis
AFC	Arteria communis
AFP	Arteria profunda femoris
AFS	Arteria femoralis superficialis
AH	Arterieller Hypertonus
AIC	Arteria illiaca communis
AIE	Arteria illiaca externa
AP	Arteria politea
ATA	Arteria tibialis anterior
ATP	Arteria tibialis posterior
bSSFP	balanced-Steady-State-Free-Precession, MR-Sequenz
cAVK	zerebralarterielle Verschlusskrankheit
CE-MRA	<i>Contrast-enhanced MRA</i> : kontrastmittelverstärkte MRA
CI	Claudicatio intermittens
CLI	<i>Critical Leg Ischemia</i> : kritische Extremitätenischämie
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
DM	Diabetes Mellitus
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EKG	Elektrokardiogramm
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FKDS	farbkodierte Duplexsonographie
FLASH	Fast-Low-Angle Shot, MR-Sequenz zur schnellen Bildgebung
Flow Voids	Signalauslöschungen aufgrund von Flussphänomenen
FOV	Field of View

---

GEE	<i>General estimating equations</i> , statistisches Vefahren
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GRAPPA	<i>Generalized autocalibrating partial parallel acquisition</i> ,
GRE	Gradientenecho, MR-Sequenz
HLP	Hyperlipoproteinämie
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
Minimum-Flow	Moment der minimalen Blutströmung
MIP	Maximum-Intensitäts-Projektion
MPR	multiplanar reformatierte Rekonstruktionen
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NC-MRA	<i>Non-contrast-enhanced MRA</i> : kontrastmittelfreie MRA
NI	Niereninsuffizienz
NPW	Negativer prädiktiver Wert
NSF	nephrogene systemische Fibrose
PAT	<i>Parallel Acquisition Technique</i> , Parallele Bildgebung
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
Peak-Flow	Moment der maximalen Blutströmung
PKG	Phonokardiogramm
PPW	Positiver prädiktiver Wert
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
QI	Quiescent Interval, Ruheintervall
QISS-MRA	<i>Quiescent Interval Single-Shot-MRA</i> , native MRA-Sequenz
RF-Impuls	Radiofrequenz-Impuls, Hochfrequenz-Impuls
SAR	Spezifische Absorptionsrate
Single-Shot	Einzel-schichtverfahren, MRT-Verfahren zur schichtweisen Datenakquisition pro Herzschlag
SNR	<i>Signal-to-Noise-Ratio</i> : Signal-zu-Rausch-Verhältnis
SPACE-MRA	<i>syngo</i> NATIVE SPACE-MRA, native MRA-Sequenz
TD	<i>Trigger Delay</i> : Verzögerungsintervall



---

TE	<i>Time of Echo</i> : Echozeit
TEA	Thrombendarteriektomie
TimCT-MRA	<i>syngo</i> Total Imaging Matrix with Continuous Table move, kontrastmittelverstärkte MRA-Sequenz
TOF-MRA	Time-of-Flight-MRA, kontrastmittelfreie MR-Sequenz
TR	<i>Time of Repetition</i> : Repetitionszeit
Triggerdelay	Verzögerungsintervall vor der Auslösung der Akquisition
TrueFISP	<i>True fast imaging with steady state precession, native MRA-Sequenz</i>
TSE	Turbo-Spin-Echo, MR-Sequenz zur schnellen Bildgebung
TTF	Truncus tibiofibularis
TWIST-MRA	<i>syngo</i> Time-resolved angiography With Interleaved Stochastic Trajectories, kontrastmittelverstärkte MRA-Sequenz
WHO	World Health Organization

## 8.2. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b>	Darstellung des „Inflow“-Effekts. In: Wheaton et al., J Magn Reson Imaging 2012;36:286-304.	20
<b>Abbildung 2</b>	Technisches Prinzip der SPACE-MRA. In: Wheaton et al., J Magn Reson Imaging 2012;35:1-19 und Lim et al., J Magn Reson Imaging 2008;28:181-9.	26
<b>Abbildung 3</b>	Technisches Prinzip der QISS-MRA. In: Knobloch G, Gielen M, Lauff MT, et al.. Clin Radiol 2014;69:485-91.	34
<b>Abbildung 4</b>	Gefäßkarte des peripheren arteriellen Gefäßsystems. In: Knobloch G, Gielen M, Lauff MT, et al.. Clin Radiol 2014;69:485-91	40
<b>Abbildung 5</b>	Patientenrekrutierung und Stichprobenerhebung	43
<b>Abbildung 6</b>	QISS-MRA, CE-MRA und DSA im intra-individuellen Vergleich bei einem 61-jährigen Patienten mit kollateralisierter Okklusion der linken A. femoralis. In: Knobloch G, Gielen M, Lauff MT, et al.. Clin Radiol 2014;69:485-91	45
<b>Abbildung 7</b>	QISS-MRA, CE-MRA und DSA im intra-individuellen Vergleich bei einer 66-jährigen Patientin mit Okklusion der linken A. femoralis superficialis sowie einer Stenose rechten proximalen A. tibialis anterior	46
<b>Abbildung 8</b>	QISS-MRA, CE-MRA und DSA im intra-individuellen Vergleich bei einem 66-jährigen Patienten mit Okklusion der linken A. femoralis superficialis	47
<b>Abbildung 9</b>	Durchschnittliche Bildqualität von QISS-MRA und CE-MRA über alle Gefäßsegmente	49
<b>Abbildung 10</b>	Bildqualität von QISS-MRA und CE-MRA	50
<b>Abbildung 11</b>	Verteilung der Segmente mit nicht diagnostischer Bildqualität bei QISS-MRA und CE-MRA (für beide Untersucher zusammen)	51
<b>Abbildung 12</b>	Verteilung der Segmente mit sehr guter Bildqualität bei QISS-MRA und CE-MRA (für beide Untersucher zusammen)	51

---

<b>Abbildung 13</b>	Patient mit nicht-diagnostischer Bildqualität der QISS-MRA im Vergleich zu der CE-MRA	52
<b>Abbildung 14</b>	Venöse Überlagerungen bei der QISS-MRA im Bereich Iliakal- und der Unterschenkelgefäße	53
<b>Abbildung 15</b>	Beurteilung sämtlicher Gefäßsegmente mittels digitaler Subtraktionsangiographie	54
<b>Abbildung 16</b>	Verteilung der Gefäßsegmente mit Stent	55
<b>Abbildung 17</b>	Bestimmung des Stenosegrades bei QISS-MRA und CE-MRA im Vergleich zu allen mit der DSA beurteilbaren Segmenten	56

### 8.3. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b>	Stadieneinteilung der chronischen pAVK nach Fontaine und Rutherford	13
<b>Tabelle 2</b>	Patientendemografie mit kardiovaskulärem Risikoprofil	31
<b>Tabelle 3</b>	Sequenzparameter für die QISS-MRA	35
<b>Tabelle 4</b>	Sequenzparameter für die TimCT-MRA	37
<b>Tabelle 5</b>	Sequenzparameter für die TWIST-MRA	38
<b>Tabelle 6</b>	Durchschnittliche Bildqualität von QISS-MRA und CE-MRA nach Gefäßregion	48
<b>Tabelle 7</b>	Vergleich der Bildqualität der einzelnen Gefäßsegmente	49
<b>Tabelle 8</b>	Diagnostische Genauigkeit der QISS-MRA und CE-MRA	57



## 9. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Martin Gielen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kontrastmittelfreie Magnetresonanzangiographie in der Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit: Ein intra-individueller Vergleich mit der kontrastmittelverstärkten MRA“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

## **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Ich hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

- Knobloch G, Gielen M, Lauff MT, et al. ECG-gated quiescent-interval single-shot MR angiography of the lower extremities: initial experience at 3 T. Clin Radiol 2014;69:485-91.
- Wagner M, Knobloch G, Gielen M, et al. Peripheral Arterial Disease: Evaluation of Nonenhanced Quiescent-Interval Single-Shot MR Angiography at 3 Tesla versus Conventional Angiography. Invest Radiol 2014. In review

Beitrag im Einzelnen:

Patientenrekrutierung, Datensammlung, Datenauswertung, Statistik

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## 10. Publikationsliste

1. Knobloch G, Gielen M, Lauff MT, et al. ECG-gated quiescent-interval single-shot MR angiography of the lower extremities: initial experience at 3 T. Clin Radiol 2014;69:485-91.
2. Wagner M, Knobloch G, Gielen M, et al. Peripheral Arterial Disease: Evaluation of Nonenhanced Quiescent-Interval Single-Shot MR Angiography at 3 Tesla versus Conventional Angiography. Invest Radiol 2014. In review





## **11. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## 12. Danksagung

Ich richte meinen Dank an all jene, die diese Arbeit ermöglicht haben.

Zunächst danke ich meinem Doktorvater PD Dr. med. Thomas Kröncke für die fachliche und motivationale Betreuung bei der Ausarbeitung dieser Dissertation.

Ein besonderer Dank gilt Dr. med. Gesine Knobloch und PD Dr. med. Moritz Wagner für die Überlassung des Promotionsthemas und die vielen guten gemeinsamen Momente, die mich fachlich aber auch menschlich bereichert haben.

Ferner möchte ich all jenen Mitarbeitern aus dem Imaging Science Institute sowie dem Franziskus-Gefäßzentrum, allen voran Marie-Teres Lauff und Dr. med. Valentina Romano danken, ohne deren Einsatz die Patientenrekrutierung, Studiendurchführung und Datenauswertung nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke ferner Dr. Carsten Schwenke der Firma SCO:SSIS für die Hilfestellung bei der statistischen Datenanalyse sowie Peter Schmitt der Firma Siemens Healthcare aus Erlangen für die Unterstützung bezüglich der QISS-Sequenz-Implementierung.

Ich danke meinen Eltern und meiner Familie für die fortwährende Unterstützung während meiner Studienzeiten.

Nicht zuletzt danke ich von ganzem Herzen Béatrice Boudon und unserem Sohn Lucian für die Liebe, die es verlangt, sich im Leben zu verwirklichen.

